EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

UEBER DIE

# PATHOGENESE DER CHOLAEMIE.

AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUTE DER UNIVERSITÄT BONN.

# EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

UEBER DIE

# PATHOGENESE DER CHOLAEMIE

UND DIE DARAUS SICH ERGEBENDEN

GRUNDSÄTZE FÜR DIE THERAPIE

DER VON DER

CHOLAEMIE BEGLEITETEN LEBERKRANKHEITEN.




VON

**Dr. med. ADOLF BICKEL**
Volontärassistent an der I. medicinischen Universitätsklinik des Herrn Geheimrath Professor Dr. E. von Leyden, Berlin.

WIESBADEN.
VERLAG VON J. F. BERGMANN.
1900.

Druck von Carl Ritter in Wiesbaden.

# Inhaltsverzeichniss.

# Einleitung.

Unter Cholämie [Icterus gravis, Hepatargie (Quincke), Acholie (Frerichs)] versteht man einen Symptomencomplex, der sich bei Erkrankungen der Leber geltend macht. Nach den Zeichnungen, welche Traube[1]), v. Leyden[2]), Frerichs[3]), v. Strümpell[4]), Quincke[5]) und viele andere von diesem Krankheitsbilde entwerfen, handelt es sich dabei um Erscheinungen von Seiten des Centralnervensystems, die im Verlauf von Lebererkrankungen allmählich, oft aber auch ziemlich plötzlich und unvermittelt einsetzen und dann sehr häufig in einigen Tagen den Tod herbeiführen. Die einzelnen Bilder der Cholämie stimmen nun keineswegs vollkommen unter einander überein; im Gegentheil, es besteht hier jene bunte Mannigfaltigkeit, welche den Nervenerscheinungen dieser Art überhaupt bei den jeweiligen Krankheitsfällen eigen ist. Wie bei den nervösen Symptomen im Verlaufe des Diabetes oder bei der Urämie, so haben wir es auch bei der Cholämie bald mit Fällen zu thun, die einen mehr depressorischen Charakter tragen, bald mit solchen, bei denen ein Reizzustand vorherrschend ist. Zwischen diesen beiden Extremen gibt es dann aber auch zahlreiche Uebergangsformen, Formen, bei denen Depression und Excitation gleichmässig abwechseln, Formen, bei denen die eine im Vordergrunde steht, während die andere, ähnlich einem Streiflicht, nur von Zeit zu Zeit schwach aufleuchtet, um die Einförmigkeit jener vorübergehend zu unterbrechen. Kopfschmerz, Erbrechen, Mattigkeit, Schläfrigkeit und Somnolenz, die sich zu tiefem Coma steigern kann, kataleptische Starre, Aufregungszustände aller Art, Delirien, epileptiforme Anfälle, allgemeine Convulsionen oder tonische und klonische Krämpfe in einzelnen Muskeln und Muskelgruppen: „tics convulsifs“, Trismus, Zähneknirschen oder auch ein weitverbreitetes, dem Schüttelfrost ähnliches Muskelzittern[3]),

ja richtige maniakalische Anfälle sind die Symptome der Cholämie, zu denen sich mitunter Störungen der Hautsensibilität wie des Gesichtssinnes und von Seiten des Herzens gewöhnlich eine anfängliche Verlangsamung, dann aber bei dem Beginn des terminalen Stadiums fast stets eine Beschleunigung und Kleinheit des Pulses gesellen, und denen von Seiten des Gefässsystems Blutextravasate in die Haut und die Schleimhäute, von Seiten des Athmungsapparates Erscheinungen beitreten, die, besonders im comatösen Zustande, in einer beschleunigten, dabei aber unregelmässigen, zuweilen tiefen und geräuschvollen Athmung oder auch selbst in dem sogenannten Cheyne Stokesschen Athmungsphänomen bestehen. Nicht selten stellt sich gleichzeitig Fieber ein, das die höchsten Temperaturen erreichen und dauernd behaupten kann. Gewöhnlich, so darf man wohl sagen, klingt die Cholämie, wie auch ihr Verlauf gewesen sein mag, in einen comatösen Zustand, den Vorboten des nahen Todes, aus. Die Reflexe erlöschen, das Herz hört auf zu schlagen und die Athmung steht still.

Cholämische Symptome finden wir bei den meisten Lebererkrankungen wieder; aber nicht immer steigern sie sich zu der gefährlichen Höhe, die in den schweren, tödtlichen Fällen häufig so jäh erklommen und bis zum Lebensende behauptet wird. Die Pulsverlangsamung beim einfachen Icterus catarrhalis, die Sensibilitätsstörungen, wie z. B. das Hautjucken, ferner die Unlust zur Arbeit, die Mattigkeit, welche bei dieser Krankheit beobachtet werden, sind alles cholämische Symptome, die allerdings nicht den bedrohlichen Charakter haben, wie zum Beispiel die Erscheinungen im zweiten Stadium der acuten gelben Leberatrophie, die aber dennoch von diesen letzteren nicht principiell unterschieden werden dürfen, sondern die vielmehr angesehen werden müssen als zum Theil auf gleicher Ursache beruhend wie jene anderen schwereren Erscheinungen.

Wir sagten, cholämische Symptome könnten sich bei den meisten Lebererkrankungen einstellen. Der ausgesprochene cholämische Anfall, wie wir ihn oben charakterisirt haben, ist häufig die letzte Scene im Verlauf aller derer acuten oder chronischen Erkrankungen der Leber, bei denen die Gallenstauung oder der Zerfall des Drüsenparenchyms oder beide Momente zusammen im Vordergrunde stehen.

In erster Linie gehört hierhin die acute gelbe Leberatrophie, sei es, dass sie als idiopathische Erkrankung anzusprechen ist, sei es, dass sie sich an eine Vergiftung (Phosphor) anschliesst. Ferner aber beobachtet man die Cholämie im Verlauf der atrophischen Cirrhose

(Laënnec), der hypertrophischen Cirrhose (Hanot), den Cirrhosen, welche sich entweder an eine acute interstitielle Hepatitis oder an eine Gallenstauung infolge von Verlegung des Ductus choledochus durch Gallensteine, Neubildungen, Narben oder Parasiten [Echinococcus alveolaris (multilocularis)] anschliessen. Endlich treten schwere cholämische Erscheinungen auch im Verlauf syphilitischer Lebererkrankungen auf.

Bei allen diesen Krankheitsformen haben wir es pathologisch-anatomisch mit einer mehr oder minder hochgradigen Schädigung der eigentlichen secernirenden Drüsenzellen zu thun, mit einem rascher oder langsamer eintretenden Zerfall derselben in wechselnder Ausdehnung. Dazu gesellt sich häufig eine starke Gallenstauung, oder diese Stauung ist die Ursache des Zerfalls der Leberparenchymzellen. In keinem Falle, in dem eine hochgradigere und längere Zeit anhaltende Gallenstauung besteht, kann diese Schädigung der secernirenden Drüsenzellen mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Beim Beginn der Stauung — und das gilt wohl im Allgemeinen für die leichten Formen des Icterus catarrhalis — fahren die Leberzellen, wie Quincke[5]) annimmt, fort, ihre normalen Functionen zu erfüllen; und wir glauben auch, dass man nicht berechtigt ist, in diesen Fällen in erster Linie an eine Functionsstörung der Parenchymzellen zu denken und diese etwa für die auch bei den leichten Icterusformen auftretenden cholämischen Erscheinungen, von denen wir oben sprachen, verantwortlich zu machen. Wir meinen vielmehr, dass wir es bei diesem leichten, kurz dauernden Icterus lediglich mit einer Gallenstauung ohne Ergriffensein der eigentlichen Drüsenzellen zu thun haben, obschon, wie wir uns nicht verhehlen, mit absoluter Sicherheit eine Functionsstörung der Drüsenparenchymzellen eventuell auch ohne mikroskopischen Befund in Folge der Rückstauung der Galle nicht ausgeschlossen werden kann.

Wenn also überall da, wo cholämische Symptome auftreten, eine Schädigung der Leberdrüsenzellen oder eine Gallenstauung und damit verbunden eine Rückaufsaugung der Galle statt hat, oder wenn diese beiden Momente: Schädigung des Leberparenchyms und Gallenstauung gleichzeitig vorhanden sind, dann wird man bei der Erklärung und der Forschung nach den Ursachen der Cholämie naturgemäss diese beiden Momente ins Auge fassen müssen.

Es ist klar, dass ein bedrohliches Krankheitsbild, wie das der Cholämie und das zudem schon von Alters her (Hippocrates) bekannt war, die Aerzte anregen musste, seinen Ursachen nachzugehen.

Alle Beobachter, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben, stimmen fast ausnahmslos darin überein, dass die Veränderungen der Herzaction, die Verlangsamung der Schlagfolge, wie das Sinken des Blutdruckes bei Leberleiden, so besonders beim Icterus catarrhalis in erster Linie auf eine Wirkung der Gallenbestandtheile, speciell der gallensauren Salze, auf die Nervenapparate und die Muskulatur des Herzens zurückzuführen seien. Nicht die gleiche Einigkeit herrscht in Bezug auf die Erklärung jener anderen, schwereren nervösen Erscheinungen bei der Cholämie, die wir oben dargethan haben. Hier sind es im Wesentlichen fünf Theorien, welche der Deutung jener Symptome dienen sollen.

Die älteren von ihnen nehmen gewöhnlich das specielle Krankheitsbild der acuten gelben Leberatrophie zum Ausgangspunkt.

1. Lebert, Buhl, Wunderlich und Bamberger*) glauben an eine Allgemeininfection resp. Intoxication des Körpers, die von aussen in den Organismus gelangt und hier alle Organe durch Vermittelung des Blutstroms in mehr oder minder gleichmässiger Weise befällt. Der Icterus und die sonstigen Veränderungen der Leber wären also bei dem ganzen Processe gewissermaassen nur nebensächliche Symptome und würden nicht in directem ursächlichen Zusammenhange mit den cholämischen Erscheinungen stehen. Andere Autoren schieben die mit der Cholämie oft gleichzeitig bestehende Nierenaffection mehr in den Vordergrund — Virchow, Buhl, Rokitansky haben darauf besonders hingewiesen —, leiten aber die Nierenerkrankung ebenfalls aus einer Allgemeininfection des Körpers ab. Sie deuten dann die nervösen Erscheinungen der Cholämie als rein urämische Symptome.

2. Traube[1]) weist mit Cohnheim den Gedanken an eine Infection, wie sie die oben genannten Forscher annehmen, und ganz besonders an die Identification der Cholämie mit der Urämie energisch zurück, indem er auf alle die Fälle von Cholämie verweist, die ohne gleichzeitige Nierenerkrankung verlaufen. Traube geht von der bereits von Senac**) (1813), später von Hühnefeld**) (1840) und vielen anderen gemachten Beobachtung aus, dass die gallensauren Salze die Fähigkeit haben, die rothen Blutkörperchen aufzulösen. Da wo Cholämie auftritt, besteht eine länger dauernde Resorption von gallensauren Salzen, schliesst er; diese bewirken continuirlich eine

*) Nach v. Leyden, l. c. pag. 160 f.
**) Citirt nach der unten angeführten Arbeit von Biedl und Kraus.

schlechte Blutmischung durch Auflösen der Erythrocyten. In Folge dessen wird die Gehirnsubstanz mangelhaft ernährt; es kommt zu einer Erschöpfung, zu einer Anämie des Gehirns. Diese ist die Ursache der schweren cholämischen Symptome. — Cohnheim nimmt eine Ernährungsstörung des Gehirns an, die dadurch zu Stande kommt, dass durch Fehlen der Galle im Darm die Fette nicht resorbirt werden und dass hierdurch ein zu starker Eiweisszerfall stattfinde.

3. Flint[6]) geht von folgender Betrachtung aus: Das Cholestearin ist ein Product des Stoffwechsels im Nervensystem, ein Product, das zu den excrementiellen Körpern gerechnet werden muss. Eine Hauptfunction der Leber ist nun, das von der Nervensubstanz an das Blut abgegebene Cholestearin dem Blute zu entziehen und durch die Galle in den Darmkanal auszuscheiden. Häuft sich das Cholestearin durch Störung dieser Function der Leber oder durch Verschluss der Gallenwege im Blute an, so entwickeln sich die Symptome der Cholämie, deren Wesen nach Flint also in einer „Cholesterämie" gesucht wird. Dieser Anschauung von Flint schliessen sich Tincelin[7]), Pagès[8]) und K. Müller[9]) an. Flint[6]) stützt seine Anschauung durch analytische Blutuntersuchungen. In dem Blute von Personen, welche an cholämischen Erscheinungen in Folge von Lebercirrhose etc. litten, fand Flint eine erheblich grössere Menge von Cholestearin, als in dem Blute von gesunden Individuen. Versuche, bei denen etwa durch Injection von Cholestearin in die Blutbahn das Bild der Cholämie bei Thieren erzeugt worden wäre, hat Flint nicht angestellt. Er schreibt darüber in seiner Abhandlung*): „Nous n'avons pas pu, par suite de l'insolubilité de la cholestérine, faire des expériences en l'injectant dans les vaisseaux sanguins."

Pagès[8]) prüfte die Flint'sche Lehre experimentell, indem er Hunden Eisensulfatlösung durch den Ductus choledochus einspritzte, um so die Functionen der Leber aufzuheben. Bei diesen Versuchen wurde das Blut der Hunde reicher an Cholestearin gefunden, als bei Controllthieren. — Ferner spritzte Pagès Hunden innerhalb längerer Fristen (in 16 Tagen) bis zu 2,575 g Cholestearin in der Form einer Amygdalinseifenlösung mit einigen Tropfen Aether ein, ohne jedoch bei den Thieren die geringsten Allgemeinerscheinungen zu erhalten. Dagegen fanden sich bei den Thieren vereinzelte Lungen- und Niereninfarcte, die Pagès für Cholestearin-Embolien anspricht.

*) l. c. pag. 90.

Tincelin[7]) hat keine eigenen Versuche angestellt. Er beschränkt sich lediglich auf eine Besprechung der Flint'schen Untersuchungen.

Koloman Müller[9]) injicirte Hunden eine Emulsion des Cholestearins in Glycerin und Seifenwasser. 8 ccm dieser Emulsion enthielten 4,5 Centigramme Cholestearin. Die Thiere starben gewöhnlich am zweiten oder dritten Tage, nachdem ihnen 4,5 bis 9,0 bis 13,5 Centigramme Cholestearin in einer oder zwei Sitzungen in die Blutbahn injicirt waren. Folgende Symptome traten bei den Versuchsthieren entweder gleich, öfters aber auch erst nach einer Stunde oder noch länger nach der Operation auf: Muskelzittern, komatöse Zustände, Herabsetzung der Sensibilität, tiefe und verlangsamte Athmung. Bei einem Versuchsthier wurde ein Anfall von Tobsucht beobachtet. Richtige tonische oder klonische Krämpfe erfolgten jedoch niemals auf die Injectionen. Bei der Section wurde ausser einem fast regelmässig vorhandenen Lungenödem kein pathologischer Befund gemacht.

4. Eine vierte Gruppe von Autoren, die sich mit der Frage, die uns hier beschäftigt, befasst hat, erblickt in der Galle oder speciell in den gallensauren Salzen oder den Gallenfarbstoffen die Urheber des cholämischen Anfalles.

Morgagni[10]), dem das Bild der acuten gelben Leberatrophie bereits wohl bekannt war, beschuldigt die Galle als die Erzeugerin der schweren nervösen Symptome, die im Verlauf dieser Krankheit auftreten. Er schreibt darüber, nachdem er derartige Krankengeschichten mitgetheilt hat, wie folgt: „Poterat a nobis hoc exemplum inter ea referri quae ad Deliria attinent, aut etiam ad convulsiones. Sed quoniam a terrore primum omnium malorum apparuit icterus; hic maluimus recensere. Hunc contractio fecisse videtur hepaticorum nervorum: bilis autem materia magna ex parte in sanguine retenta, acrior, ut in Juvene, et cerebrum, ut in Litterato, maxime afficiens, caetera attulisse."

Nach Morgagni waren es zahlreiche Beobachter, die sich für die Toxicität der Galle oder einzelner Bestandtheile derselben aussprachen. Zunächst seien hier Bianchi[11]) (1725), Deicher[12]) und Magendie[13]) erwähnt, die Thiere nach Injection von Galle ins Blut sterben sahen. Von späteren Autoren erkannten die Giftwirkung der Galle an: Lowe[14]) (1842), Rösch[15]) (1842) und Bouisson[16]) (1843). Der letztere erhielt bei Kaninchen nach Injection von 6 g filtrirter Ochsengalle in die Jugularvene Betäubung der Versuchsthiere, die jedoch bald vorüberging. Injection von nicht filtrirter

Blasengalle in das gleiche Gefäss hatte sehr bald den Tod der Thiere unter dem Bilde allgemeiner Krämpfe zur Folge. Bouisson schiebt die Krampfanfälle und den Exitus letalis der letzteren Thiere einer Verstopfung der Lungencapillaren durch die nicht filtrirte Galle zu.

In den folgenden Jahren befassten sich Dusch[17]) (1854), Bamberger[18]) (1855), Kühne[18a]) (1858) und Fuchs[19]) (1858) mit dem Studium des Einflusses der Galle auf den Organismus. Fuchs konnte nach intravenöser Injection von Galle bei Pferden allgemeine Mattigkeit beobachten, die jedoch, wie bei den Versuchen Bouisson's, schnell vorüberging. Dusch hingegen sah nach Injection filtrirter Ochsengalle in das Venensystem von Kaninchen den Tod unter tetanischen Anfällen rasch eintreten. Dasselbe Resultat hatte die Injection einer Lösung von glycochol- oder taurocholsaurem Natrium. Bei Hunden konnte Dusch im Gegensatz zu seinen Experimenten an Kaninchen nur nach intravenöser Injection einer Lösung von Natrium taurocholicum den Tod unter asphyctischen Erscheinungen herbeiführen. Dusch sowohl, wie Bamberger neigen der Ansicht zu, dass die gallensauren Salze in der That möglicher Weise als die Urheber der Cholämie zu beschuldigen seien. Kühne endlich erhielt bei Hunden nach intravenöser Injection von Galle oder gallensauren Salzen in einem Falle richtige Krämpfe, bei den meisten Thieren jedoch nur Somnolenz und mangelnde Fresslust. Gewöhnlich starben die Hunde.

In den Jahren 1860 bis 1870 haben Röhrig[20]) (1863), Landois[21]) (1863), Traube[22]) (1864), Ranke[23]) (1864), v. Leyden[2]) (1866), Schack[24]) (1868) und Grollemund[25]) (1869) über die vorliegenden Fragen gearbeitet und sich für die Giftigkeit der Galle resp. ihrer Salze erklärt.

Nachdem Budge[26]) die Angabe gemacht hatte, dass die Berührung der Innenfläche des Herzens mit stark verdünnter Galle eine Vermehrung der Schlagfolge bewirkte, wurde diese Angabe von Röhrig bestritten. Er constatirte nach Einspritzung von Galle und gallensauren Salzen in das Venensystem von Kaninchen auch bei durchschnittenen Vagi ein Sinken der Pulsfrequenz und schliesslich diastolischen Herzstillstand. Nach der Injection beobachtete er ferner bei den Thieren Mattigkeit, Respirationsstörungen und in einem Falle starke Reflexstörungen. Zu entsprechenden Resultaten in Bezug auf das Herz kam Röhrig, wenn er die Substanzen direct auf das ausgeschnittene Froschherz brachte. Landois[21]) löste den anscheinenden Widerspruch zwischen den Angaben Budges'[26]) und

Röhrig's[20]), indem er feststellte, dass sehr verdünnte Lösungen gallensaurer Salze in der That zunächst eine Beschleunigung und darauf erst die Verlangsamung der Herzaction zu Stande brächten. Starke Lösungen hingegen wirkten unmittelbar lähmend ein.

Diese drei Arbeiten Budge's, Röhrig's und Landois' eröffneten zuerst die Erkentniss von dem Einfluss der Galle, resp. der gallensauren Salze auf die Herzaction. Alle Autoren, welche sich später mit dieser Frage beschäftigt haben, erkannten durchweg den lähmenden Einfluss dieser Körper auf das Herz an. Vor allem waren es die diesbezüglichen Untersuchungen Traube's[22]), Ranke's[23]), von Leyden's[2]) und Schack's[24]), die in den nächsten Jahren die Beobachtungen jener anderen Autoren bestätigten und ihnen zu allgemeiner Anerkennung verhalfen. Ranke insonderheit lehrte gleichzeitig auch zuerst den deletären Einfluss der gallensauren Salze auf die Muskel- und Nervenzelle kennen.

Neben diesen Arbeiten aus dem Decennium 1860—1870, die sich mit dem Einfluss der Galle auf das Herz beschäftigten, fehlte es auch nicht an experimentellen Untersuchungen, welche die Urheberschaft der Gallenbestandtheile an den schwereren nervösen Symptomen der Cholämie, an dem eigentlichen cholämischen Anfall beweisen sollten. v. Leyden[2]) und Grollemund[25]) sind die Vertreter dieser Anschauung zu jener Zeit.

v. Leyden[2]) experimentirte an Fröschen, Kaninchen und Hunden.

Nach Einspritzung von 1 ccm einer 10 %igen Lösung gallensauren Natriums unter die Rückenhaut beim Frosche beobachtete er, dass das Thier kurz nach der Injection träge wurde, dass die Hautsensibilität sich abstumpfte, dass der Frosch gegen seine Stellung, wie gegen abnorme Lagerungen seiner Glieder sich indifferent zeigte, dass die Respiration sich verlangsamte und mitunter aussetzte und dass das Thier schliesslich vollständig unempfindlich dalag und durch Herz- und Athmungslähmung starb.

Kaninchen wurde 1 ccm einer 10 % igen Lösung von glycocholsaurem Natrium in die Jugularis eingespritzt. Der Erfolg war, dass sofort Krämpfe von etwa 30 Secunden Dauer auftraten, und dass danach sich eine oberflächliche und beschleunigte Respiration einstellte. Später zeigten sich die Thiere noch längere Zeit etwas matt, boten aber alsdann nichts Abnormes mehr. Trotzdem starben sie fast alle am zweiten Tage. Bei Injectionen von 6 ccm der obigen Lösung unter die Haut, in den Magen, in die Bauchhöhle oder in den Mastdarm erzielte v. Leyden bei seinen Thieren keine Krämpfe, wohl

aber starben sie nach 1—3 Tagen, ohne besondere Erscheinungen geboten zu haben. Nur bei einem Kaninchen, dem am ersten Tage 5 ccm der genannten Lösung und, als sich keine Reaction einstellte, am folgenden Tage nochmals 4 ccm in den Mastdarm injicirt worden waren, beobachtete v. Leyden Mattigkeit, Diarrhoe und Opisthotonus.

Die Versuche v. Leyden's an Hunden hatten folgende Ergebnisse:

a) Injection von 15 ccm einer 20 %igen Lösung von glycocholsaurem Natrium in die Vena jugularis. Gleich nach der Injection: convulsivische Bewegungen des Hundes, krampfhafte Inspiration. Herz- und Athmungsstillstand.

b) Injection von 15 ccm einer 10 %igen Lösung von glycocholsaurem Natrium in die Vena jugularis. Bald nach der Injection: Pulsverlangsamung, Erbrechen, Mattigkeit. Am folgenden Tage abermalige Injection von 15 ccm dieser Lösung in die andere Vena jugularis. Bald nach der Operation wird die Athmung langsam und tief; dabei folgen aber die einzelnen Athemzüge regelmässig aufeinander. Etwas später Sensibilität herabgesetzt; der Hund liegt regungslos da. Etwa 10 Minuten nach der Injection stellt sich Muskelzittern in den Extremitäten ein.

c) Einem Hunde werden am ersten Tage 15 ccm, am zweiten 7 ccm, am vierten 10 ccm und am fünften 15 ccm einer 10 %igen gallensauren Natriumlösung in das Venensystem injicirt. Nach der letzten Injection zeigt das Thier allgemeine Krämpfe mit Streckung der Extremitäten in kurzen Anfällen. Die Respiration wird ungleich, oberflächlich; nur manchmal folgen einzelne sehr tiefe Inspirationen. Dabei stöhnt das Thier. Im Uebrigen liegt es regungslos da. Die Körpersensibilität ist erheblich herabgesetzt.

d) Injection von 2 ccm einer 20 %igen Lösung von gallensauren Natrium in die Carotis. Sofort nach der Injection: convulsivische Bewegungen, Inspirationskrampf; alsdann Vibrationen in allen Körpermuskeln. Nachdem der Inspirationskrampf eine halbe Minute gedauert hat, sinkt der Thorax ein und die Athmung steht still.

e) Einem Hunde werden 4 ccm einer 10 %igen gallensauren Natriumlösung in vier Absätzen bald nach einander in die linke Carotis injicirt.

Nach der 1. Injection: Unruhe des Thieres. Frequentere Athmung.
Nach der 2. Injection: Abnorm tiefe Inspirationen, convulsivische Bewegungen; Muskelzittern; dann schlafähnlicher Zustand.
Nach der 3. Injection: Inspirationsstellung des Thorax. Opisthotonus. Puls und Athmung unregelmässig.
Nach der 4. Injection: Kurzer Krampfanfall. Sopor. Stridor. Coma. Keine Reactionen mehr auf Reize. Tod durch Athmungsstillstand, dem Herzlähmung nachfolgt.

Grollemund[25]) stellte gleichfalls Injectionsversuche mit Galle und gallensauren Salzen ins Blut an. Er nimmt auf Grund seiner Experimente an, dass die Einwirkung der Gallensäuren auf das Nervensystem als die Ursache der schweren Nervenerscheinungen wie auch der Blutextravasate in die Haut und die Schleimhäute bei der Cholämie angesehen werden müssen.

Traube[1])[22]) hatte zwar vor Grollemund und v. Leyden bereits Injectionsversuche mit gallensauren Salzen in das Venensystem wie in die Carotis von Hunden angestellt und dabei einen Theil der Resultate erhalten, die nach ihm v. Leyden bei seinen Experimenten gewann, doch will Traube trotzdem die gallensauren Salzen nicht als Urheber der Cholämie angesehen haben, da das experimentelle Krankheitsbild nicht mit der klinischen Beobachtung übereinstimme. Krämpfe, besonders auch den Inspirationskrampf bei den Versuchen v. Leyden's, Coma, Respirations- und Circulationsstörungen hat Traube wohl beobachtet. Aber es fehlen ihm jene Tobsuchtsparoxysmen, die er als ein nothwendiges Symptom der Cholämie ansieht und die er selbst am Krankenbette öfters beobachtet hat. Traube fasst eben den Begriff der Cholämie viel zu eng. Seine Theorie über die Entstehung dieses Krankheitsbildes haben wir im Vorhergehenden bereits besprochen.

In den Jahren 1870 bis 1880 sind es Cavalière[27]) (1872), Feltz und Ritter[28]) (1874, 75, 76), Steiner[29]) (1874), Legg[30]) (1876), Blay[31]) (1877) und Haro[32]) (1878), die den Einfluss der Galle und ihrer Salze auf den Organismus studirt haben. Alle diese Beobachter erkennen die herzlähmenden Eigenschaften der Galle resp. ihrer Salze an, wenn auch unter ihnen in Bezug auf die Deutung des Zustandekommens der Lähmung Verschiedenheiten herrschen. Nur Haro glaubt die Pulsverlangsamung mehr auf eine directe Einwirkung der Gallensalze auf die rothen Blutkörperchen zurückführen

zu müssen und auf eine dadurch bedingte Verlangsamung des Blutstromes.

Während des folgenden Jahrzehnts haben Löwit[33]) (1881), Langendorff[34]) (1884), Bouchard[35]) (1887), Rywosch[36]) (1888), Werner[36a]) (1888) und Spalitta[37]) (1888) sich mit den vorliegenden Fragen beschäftigt. Die meisten dieser Arbeiten beziehen sich auf den herzhemmenden Einfluss der gallensauren Salze. Ueber die Ursache des cholämischen Anfalls handeln unter ihnen vorzüglich drei Arbeiten, nämlich die von Löwit, von Bouchard und Rywosch.

Aus den Untersuchungen Löwit's sei hervorgehoben, dass nach Injectionen einer Lösung von cholsaurem Natrium bei Fröschen die Herzlähmung sich so vollzieht, dass immer der Ventrikel zuerst seine Contractionen einstellt, indess die Sinus und Vorhöfe länger zu schlagen fortfahren. Das erste Einsetzen der Giftwirkung am Herzen documentirt sich häufig so, dass zunächst einige Ventrikelcontractionen aussetzen, so dass auf zwei oder drei vollständige Contractionen einige folgen, die sich nur aus den Pulsationen von Sinus und Vorhöfen zusammensetzen. Im weiteren Verlauf der Vergiftung sieht man dann häufig, gleichviel ob beide Vagi intact oder durchschnitten sind, ein diastolisches Stehenbleiben des Herzens, das $^1/_2$ bis 1 Minute anhalten kann, worauf das Herz dann in wesentlich verlangsamtem Tempo weiterschlägt.

Löwit theilt ferner in seiner citirten Arbeit Versuche über den direct mikroskopisch nachweisbaren deletären Einfluss der Gallensalze auf den Nerven, wie auf die Muskelzelle mit.

Beim Studium des Einflusses der Gallensalze auf das nervöse Centralorgan sah Löwit beim Frosch nach intravenöser Injection der gallensauren Salze tetanische Krämpfe eintreten, die bei subcutaner Injection fehlten. Ferner wies er nach, dass die Phänomene am Herzen, über die oben referirt ist, und von denen er zeigte, dass sie einmal durch eine unmittelbare Schädigung des Herzmuskels, wie der in ihn eingestreuten Ganglienplexen entstehen könnten, auch durch eine Einwirkung der Gallenbestandtheile auf das Centralnervensystem bei intacten Vagi ausgelöst zu werden vermöchten. — Ferner rufen nach Löwit die gallensauren Salze auch sensible und motorische Lähmungen centraler wie peripherer Natur hervor.

„Es macht den Eindruck," resümirt Löwit, „als ob die durch die Galle hervorgerufene Erregung (des Froschherzens und) der Centralorgane nur dann eintritt, wenn grössere Massen auf einmal oder

geringere Mengen, aber diese unverdünnt, mit den betreffenden Organen in Berührung kommen."

Bouchard hält die Gallenfarbstoffe für giftiger als die Gallensäuren. Als hauptsächliche Ursache der Cholämie sieht er aber, wie auch nach ihm Stadelmann, eine Autointoxication vom Darme aus an. Die Leber soll den Organismus vor den resorbirten intestinalen Giften beschützen. Leidet sie Noth, so ermangelt der Körper dieser Schutzwehr. Da gleichzeitig die Bildung des Harnstoffes vermindert ist, so geht dem Organismus dazu auch noch dieses Diureticum verloren, das die Ausscheidung der Gifte durch die Nieren begünstigen könnte.

Rywosch und Werner sahen nach subcutaner und intravenöser Injection von Gallensäuren bei Kaninchen: Mattigkeit, comatöse Zustände, Pulsverlangsamung, verminderte Athemfrequenz, Durchfall und Erbrechen und schliesslich den Tod eintreten.

In den letzten Jahren studirte Grawitz[38]) (1893) den Einfluss der Galle auf die Consistenz der Blutflüssigkeit und fand, dass die Galle einen eindickenden Einfluss ausübt. Daher erklärt er die Erhöhung der Blutdichte beim Icterus. Sorrentino[39]) konnte bei seinen Versuchen abermals die Verlangsamung des Herzrhythmus, wie die Herabsetzung des Blutdruckes durch taurocholsaures Natrium constatiren.

Das Jahr 1897 brachte endlich zwei interessante Untersuchungen, die an dieser Stelle Erwähnung finden mögen, nämlich über den Einfluss des Pfortaderblutes auf die Gallenbereitung.

Colasanti[40]) und Lugli[41]) fanden, dass nach Unterbindung der Pfortader die Gallensäuren und Gallenfarbstoffe in der Galle abnehmen. Nach Lugli büsst die Galle nach Unterbindung der Pfortader bedeutend an Giftigkeit ein. Diese Erscheinung erklärt Lugli mit durch das Ausbleiben der Darmtoxine nach Unterbindung der Pfortader. Das Bilirubin soll nach diesem Autor der giftigste Gallenbestandtheil sein.

5. Die fünfte der hauptsächlichsten Theorien, die über die Entstehung des cholämischen Anfalls im Laufe der Zeit aufgestellt worden sind, stammt von Frerichs[3]), der sich unter anderen besonders v. Strümpell, wenn auch in etwas modificirter Form anschliesst. Frerichs geht von dem Bilde der acuten gelben Leberatrophie aus. Er schreibt wörtlich*): „Die Anomalien der Nerventhätigkeit, über welche das Verhalten des Hirns und seiner Hüllen

*) l. c. pag. 240.

keine Auskünfte gibt, glaube ich auf Veränderungen der Blutmischung zurückführen zu müssen. Ich beschuldige hier nicht die Gallenbestandtheile, von deren Unschädlichkeit eine lange Reihe von Injectionsversuchen mich überzeugt hat, sondern suche die Blutintoxication in der durch das Zerfallen der Drüsenzellen gesetzten vollständigen Aufhebung der Leberthätigkeit und in der alienirten Nierensecretion. Die erstere betrifft nicht blos die Gallenabsonderung, es bleiben nicht blos die für die Bildung dieses Secrets bestimmten Stoffe im Blut zurück, sondern jede Einwirkung, welche das mächtige Organ auf die Vorgänge der Stoffmetamorphose äussert, wird aufgehoben, während gleichzeitig die Producte der zerfallenen Drüsensubstanz ins Blut übergehen."

v. Strümpell*) vergleicht die Cholämie mit der Urämie. Wie letztere sowohl bei Verschluss der Uretheren als auch bei Erkrankungen des Nierenparenchyms auftritt, so entsteht auch die Cholämie ebensowohl nach Verlegung der Gallengänge als auch nach Erkrankung des Lebergewebes. „In diesem Sinne," schreibt v. Strümpell, „wäre der Name Cholämie als Analogon von Urämie sogar der Bezeichnung Acholie (Frerichs) vorzuziehen, wenn man darunter nicht mehr, wie v. Leyden es früher that, die Ueberladung des Blutes durch Resorption fertig gebildeter Gallenbestandtheile, sondern die Intoxication des Blutes durch alle möglichen Vorstufen der Stoffwechselproducte in der Leber versteht."

Diese historische Uebersicht zeigt uns, ein wie reges Interesse der Frage nach der Pathogenese der Cholämie zu allen Zeiten von Seiten der Aerzte entgegengebracht wurde; sie belehrt uns aber auch, in wie widersprechender Weise die einzelnen Forscher die Lösung dieses Problems versucht haben. Dieser Umstand rechtfertigt es wohl, wenn wir heute von neuem die Frage nach der Pathogenese der Cholämie aufwerfen, um sie an der Hand der Errungenschaften der modernen Physiologie mit Hülfe des Thierexperiments einen Schritt ihrer Lösung näher zu bringen.

---

*) l. c. pag. 269.

# Hauptttheil.

Das Studium des Diabetes mellitus, dasjenige der Epilepsie, des Asthmas, wie zahlreicher anderer Krankheitsbilder, lehrt uns, dass gewisse Erkrankungsformen, welche man ursprünglich als wohl begrenzte und in sich abgeschlossene Krankheiten betrachtet hatte, bei weiterem Forschen sich gewissermaassen in Symptome auflösten, denen ganz verschiedenartige Leiden zu Grunde liegen können. Beim Diabetes handelt es sich in den einen Fällen um eine Affection des Centralnervensystems, in den anderen um eine solche des Pankreas und in den Fällen, wo wir vielleicht heute auch noch von einem „genuinen" Leiden reden müssen, ist nicht abzusehen, welche Reihe verschiedener Ursachen die Zukunft uns aufdecken wird, Ursachen, die alle das gleiche Symptom, die Zuckerharnruhr nach sich ziehen.

Darauf, dass eine ganze Reihe von Ursachen die gleiche Wirkung haben können und umgekehrt, dass, wenn man eine Ursache für eine Erscheinung erkannt hat, man nicht bewiesen hat, dass es nicht auch noch andere für dieselbe Erscheinung geben kann, die womöglich gleichartig auch einmal alle zusammen zu wirken vermögen, um das eine Symptom hervorzurufen, darauf, sage ich, ist in der experimentellen Pathologie bisher zu wenig geachtet worden. Auch die Cholämie ist nur ein Symptom, oder besser gesagt, ein Symptomencomplex, der die verschiedenartigsten Lebererkrankungen begleitet.

Wir haben in der Einleitung bereits auseinandergesetzt, dass immer dann, wenn wir die Cholämie antreffen, wir eine gleichzeitige Schädigung der Leberparenchymzellen nie mit Bestimmtheit ausschliessen können. In vielen Fällen reiht sich die Cholämie an einen starken Icterus an, aber es wird andererseits auch das Auftreten der Cholämie beobachtet, ohne dass überhaupt oder dass irgend welcher erheblicherer Icterus vorhanden ist oder vorhanden war.

Aus diesem Grunde müssen wir bei dem Studium der Pathogenese der Cholämie — wir haben im Vorhergehenden bereits darauf hingewiesen — ebensowohl die Schädigung der Leberdrüsen-

zellen, wie auch die Gallenstauung und damit verbunden die Ueberschwemmung des Körpers mit Bestandtheilen der fertigen Galle ins Auge fassen.

Es würde demgemäss unsere vorliegende Untersuchung in zwei Hauptabschnitte zerfallen:

**I. Der Zerfall der Zellen des Leberparenchyms als Ursache der Cholämie.**

**II. Die Rückstauung der Galle als Ursache der Cholämie.**

## I. Der Zerfall der Zellen des Leberparenchyms als Ursache der Cholämie.

Erst die letzten Jahre haben uns gelehrt — wenn wir von der gallenbereitenden Function der Leber zunächst einmal absehen —, eine wie hohe Bedeutung dieser Drüse in Bezug auf die Vorgänge des Stoffumsatzes im Organismus zukommt. Einmal steht ihr eine beachtenswerthe Rolle im Körperhaushalte bei der Assimilation und der Aufspeicherung der unmittelbar vom Darm durch die Pfortader (Glycogenbildung) oder von anderen Theilen des Körpers unter Vermittelung des allgemeinen Blutstromes (Fette)*) zugeführten Nahrungsstoffe zu, die sie je nach Bedarf später an den Körper wieder abgiebt; dann aber entnimmt sie auch dem Blute Substanzen, welche dem Chemismus der Zellen entstammen, die also die Zellsubstanz bereits passirt haben und die gewissermaassen als die vorläufigen Producte beim Abbau der Zellsubstanz angesehen werden müssen. Diese intermediären Stoffwechselproducte formt die Leber zum Theil um und lässt aus ihnen diejenigen chemischen Verbindungen hervorgehen, welche als Stoffwechselendproducte in den Excreten des Körpers zur Ausscheidung gelangen. Aber nicht allein Zwischenproducte, die vom Abbau der Zellsubstanz herrühren, werden von der Leber verändert; auch Körper, die anderen, wenn auch noch nicht näher bekannten Ursprung haben, erleiden durch diese Drüse das Schicksal einer Umwandlung in Ausscheidungsproducte. Diese von den Leberzellen gebildeten Endproducte werden nun entweder an den Blutstrom wieder abgegeben, um durch die Nieren oder die Haut weiterhin zur Ausscheidung zu gelangen, oder sie werden als Bestandtheile der Galle

*) Vergl. besonders die Arbeit von J. Athanasiu: Die Erzeugung von Fett im thierischen Körper unter dem Einfluss von Phosphor. Pflüger's Archiv 1899, in dem die Wanderung des Fettes im Körper nach der Leber speciell bei Phosphorvergiftung schlagend nachgewiesen ist.

mit dieser in den Darm entleert und gelangen von hier mit den Fäces zur Elimination aus dem Körper.

Wenn wir nun diese hier in kurzen Worten skizzirten Functionen der Leber, welche bei einer Schädigung der Drüsenzellen naturgemäss auch nothleiden müssen, darauf hin ansehen, ob eine Alteration derselben oder gar ihre gänzliche Aufhebung den Grund zu jenem oben gezeichneten Bilde der Cholämie möglicher Weise abgeben kann, so müssen wir sagen, dass eine Störung in der Assimilation oder in der Aufspeicherung und Wiederabgabe der Nährstoffe wohl kaum jene nervösen Erscheinungen der Cholämie wird bedingen können, dass eine derartige Schädigung höchstens einen mangelhaften Ernährungszustand des Individuums herbeizuführen geeignet erscheint, obschon dieses Symptom, das ja bei schweren, chronischen Erkrankungen der Leber niemals ausbleibt, nicht so sehr, wie die Beobachtungen am Krankenbette ergeben haben, auf eine solche Functionsschädigung der Leber zurückgeführt werden darf, sondern viel eher anzusehen ist als die Folge der bei diesen Lebererkrankungen gleichzeitig bestehenden Darmkatarrhe, die durch die Blutstauung hervorgerufen werden. Anders steht es, wenn wir die Aufgabe der Leber in Betracht ziehen, die sie den intermediären Stoffwechselproducten gegenüber zu erfüllen hat. Es ist wohl möglich, dass diese Verbindungen Nervengifte darstellen, deren Anhäufung im Organismus zu einer Störung in den Functionen der Nervencentren führt. Es ist wohl möglich, dass die Leber diese intermediären Producte, indem sie dieselben zu den Endproducten umformt, gewissermaassen entgiftet und so für den Organismus unschädlich macht.

Dieser Anschauung, dass die Leber eine entgiftende Wirksamkeit entfalten könnte, stehen experimentelle Beobachtungen zur Seite, welche sie nicht nur illustriren, sondern ihr gleichzeitig eine gute Begründung verleihen. Es ist bekannt, dass bei der Einführung von Giften*) verschiedener Art (Metallgifte, Alkaloide, Phosphor etc.) in den Organismus die Leber in der That eine Art Schutzwirkung für den Körper entfaltet, sei es, dass sie die Gifte in sich zurückhält und sie so dem übrigen Körper entzieht, sei es, dass sie dieselben in ungiftigere Verbindungen überführt, sei es endlich, dass sie dieselben mit der Galle zur schleunigen Ausscheidung bringt.

Diese Beobachtungen haben uns gewissermassen eine neue Function der Leber kennen gelehrt, die wir jenen anderen, bereits erwähnten Functionen zufügen müssen.

---

*) Die Litteratur findet sich bei Quincke, Speciell. Pathol. und Therap. herausgegeben von Nothnagel, XVIII. Theil I. „Die Krankheiten der Leber“ pag. 51 ausführlich angegeben.

Es ist nun mehr wie wahrscheinlich, dass bei der Darmfäulniss eine Reihe von schädlichen Körpern entsteht, die mit den Nährstoffen auch unter normalen Verhältnissen zusammen resorbirt werden und so in den Kreislauf gelangen, wenn schon ein gewisser Grad von Selectionsfähigkeit der Darmwand nach bekannten Untersuchungen nicht abgestritten werden darf. Es ist denkbar, dass diese Gifte, wenn wir sie so kurzer Hand nennen wollen, genau wie die resorbirten Metalle, Alkaloide etc. gleichfalls von der Leber paralysirt und für den Organismus unwirksam gemacht werden (Schiff).

Es kann nun angenommen werden, dass der Organismus, wenn das Lebergewebe Noth leidet, mit diesen Körpern, die die Leber jetzt nicht mehr verändert, überschwemmt wird. Die Möglichkeit, dass die Cholämie auf einer Autointoxication vom Darme aus beruht (Albu)*), ist nicht von der Hand zu weisen.

Ja, man wird um so mehr noch daran denken können, als bei der mit dem Zerfall der Leberzellen einhergehenden Verminderung der Gallenabsonderung — dasselbe würde auch für die Fälle von Cholämie, bei denen die Gallenstauung im Vordergrunde steht, Gültigkeit haben — in Folge des Gallenmangels im Darme sich ganz besonders leicht abnorme Zersetzungsvorgänge vollziehen. Die überaus übelriechenden Stühle von manchen Icterischen beweisen das.

Endlich darf auch nicht vergessen werden, dass die Zerfallsproducte des Lebergewebes selbst, oder auch alle die Schädlichkeiten, welche diesen Zerfall unter Umständen bewirken können, möglicher Weise geeignet sind, durch eine Vergiftung des Centralnervensystems die cholämischen Symptome hervorzurufen.

Als Ursache der Cholämie kämen demgemäss in Bezug auf den Zerfall der Leberzellen drei Dinge in Betracht:

a) Die vom Abbau der Zellsubstanz herrührenden intermediären Stoffwechselproducte, die von der Leber zu Harn = oder zu Gallenbestandtheilen umgeformt werden, nebst den andern, nicht vom Abbau der Zellsubstanz herrührenden Vorstufen der Bestandtheile der fertigen Galle;

b) die von der Darmfäulniss herrührenden, resorbirten Körper, die von der Leber verändert werden;

c) die Zerfallsproducte der Leberzellen selbst, nebst allen den Körpern, die den Zerfall unter Umständen bewirken können.

*) Albu, Ueber die Autointoxicationen des Intestinaltractus. Berlin, 1895.

**a) Die vom Abbau der Zellsubstanz herrührenden intermediären Stoffwechselproducte, die von der Leber zu Harn = oder zu Gallenbestandtheilen umgeformt werden, nebst den andern, nicht vom Abbau der Zellsubstanz herrührenden Vorstufen der Bestandtheile der fertigen Galle, als Ursache der Cholämie.**

Es fragt sich nun zunächst, welches die intermediären Stoffwechselproducte eigentlich sind, die von der Leber umgebildet und dann im Urin und in der Galle ausgeschieden werden.

α) Was die Beantwortung dieser Frage anlangt, so ist hierüber zu sagen, dass die Leber beim Stoffwechsel der Fette und Kohlehydrate ausser der Function, die sie als Vorrathskammer für diese Nährstoffe zu erfüllen hat, indem sie dieselben zu Zeiten des Ueberflusses in sich aufspeichert, um sie in den Tagen der Noth wieder an den Körper abgeben zu können, wie ausser der Function, die sie bei der Assimilation dieser Nährstoffe (Verwandlung des Zuckers in Glycogen etc.) verrichtet, keine wesentliche, bis jetzt näher bekannte Rolle bei der weiteren Veränderung der aus der Verbrennung der Fette in der lebendigen Zelle — die Kohlehydrate kommen hier kaum in Betracht — resultirenden, bis jetzt allerdings auch noch nicht genauer bekannten intermediären Stoffwechselproducte zu spielen hat.

Anders steht es um die Beziehungen der Leber zur Umsetzung der stickstoffhaltigen Körper im Organismus; speciell beim Eiweissstoffwechsel hat sie bedeutsame Functionen zu verrichten.

Die Arbeiten von Gaglio[42]), Spiro[43]), Berlinerblau[44]), Irasawa[45]), Minkowski[46]), ganz besonders die Versuche dieses letzteren Forschers an entleberten Gänsen, haben es in höchstem Grade wahrscheinlich gemacht, dass, nachdem die als Nahrung eingeführten Proteinsubstanzen von der Zelle aufgenommen und durch deren Chemismus beim Eiweissabbau verändert worden sind, sie als stickstoffhaltiges Zwischenproduct auf ihrem Wege aus dem Körper zunächst neben anderen Verbindungen das Ammoniumlactat zeigen. Das milchsaure Ammoniak ist also ein Product des beim Lebensprocess sich vollziehenden Zerfalls des lebendigen Eiweissmolecüls. Dieses Salz wird nun auf dem Wege der Blutbahn der Leber beständig in geringen Mengen zugeführt, um hier zu Ammoniumcarbonat verbrannt zu werden[47]), das jedoch seinerseits gleichfalls in der Leber eine weitere Veränderung durch Wasserabspaltung erfährt und in carbaminsaures Ammoniak verwandelt wird. Durch erneute Wasserentnahme lässt die Leber aus diesem Körper den Harnstoff hervor-

gehen. Dass die Leber der einzige Ort dieser Veränderungen und Umbildungen ist, soll damit nicht gesagt werden. Auch andere Körperorgane vermögen Harnstoff zu bilden, nur muss die Leber immerhin als die vornehmste Stelle, an der diese Reactionen sich vollziehen, bezeichnet werden. Die Durchblutungsversuche von Schröder[48]) und Salomon[49]) haben das ja auch direct nachgewiesen *).

Bei den Säugern und dem Menschen wird der grösste Theil des auszuscheidenden Stickstoffs, der vom Eiweissabbau stammt, als Harnstoff eliminirt. Ein gewisser Procentsatz des ganzen Harnstickstoffs findet sich jedoch regelmässig in anderen Verbindungen, wie Ammoniaksalzen, Harnsäure, Kreatin, Kreatinin[50]) etc. Es fragt sich nun, ob die Leber auch zu der Bildung dieser zweiten Gruppe von stickstoffhaltigen Körpern, die den Harnstoff im Urin fast regelmässig begleitet, in Beziehung steht.

Was zunächst die Harnsäure anlangt, so repräsentirt die im Urin auftretende Menge dieses Körpers bei den Säugethieren keineswegs die ganze Harnsäure, welche überhaupt beim Stoffumsatz der Säugethiere sich jemals geltend macht. Im Körper wird ja bekanntlich bei Weitem mehr Harnsäure gebildet, als zur Ausscheidung gelangt[51]). Aber dieses Mehr an Harnsäure wird innerhalb des Organismus wieder weiter verändert. Es entsteht aus ihm vornehmlich Harnstoff, und zwar muss auch hier als Hauptort dieses chemischen Vorgangs die Leber angesprochen werden. Das geht aus den Experimenten hervor, welche Hahn, Massen, Nencki und Pawlow[52]) an Hunden durch Anlegung der Eck'schen Fistel, d. h. an Hunden anstellten, denen die Vena portarum in die untere Hohlvene eingenäht war. Bei diesen Thieren ergab sich eine bedeutende Zunahme der Harnsäure im Urin, zumal wenn noch obendrein die Leberarterie abgeklemmt wurde. Ferner hat Ascoli[53]) direct nachgewiesen, dass eine Harnstoffbildung statt hat, wenn man die überlebende Leber mit Harnsäure-haltigem Blute durchströmt.

Ueber die Xanthinbasen ist zu sagen, dass ein Theil dieser beim Stoffwechsel entstehenden Körper zu Harnsäure weiter oxydirt, als solche ausgeschieden oder eventuell vorher auch noch weiter zu

*) Vergl. hierzu auch ganz besonders die Arbeit von Salaskin: Ueber das Ammoniak in physiologischer und pathologischer Hinsicht und die Rolle der Leber im Stoffwechsel stickstoffhaltiger Substanzen. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XXV, Heft 5 u. 6.

Harnstoff verändert wird, sodass nur ein Bruchtheil der überhaupt je auftretenden Basen im Urin zur Ausscheidung gelangt. Ob bei der Verwandlung der Xanthinkörper gleichfalls die Leber, wie bei der Umwerthung der Harnsäure in Harnstoff eine Rolle spielt, ist ungewiss.

Milchsaures Ammoniak, kohlensaures Ammoniak, carbaminsaures Ammoniak und Harnsäure sind also diejenigen intermediären Stoffwechselproducte, von denen wir mit ziemlicher Sicherheit annehmen können, dass sie in erster Linie von der Leber verändert und von ihr schliesslich zu dem Stoffwechselendproducte, dem Harnstoff hingeführt werden. Sie alle werden in dieser Form durch den Urin oder den Schweiss ausgeschieden; der Harnstoffgehalt der Galle ist ja ausserordentlich gering.

$\beta$) Neben diesen vom Eiweissabbau herrührenden intermediären Stoffwechselproducten, die schliesslich unter Mitwirkung der Leber in erster Linie Harnbestandtheile werden, gibt es eine zweite Reihe intermediärer Stoffwechselproducte, die — das ist zum Theil eine noch offene Frage — vom Abbau des Zelleiweisses stammen, oder aber auch anderer Herkunft sein können, Stoffwechselproducte, die gleichfalls von der Leber beschlagnahmt und von ihr zu Bestandtheilen der fertigen Galle umgebildet werden und mit dieser zur Ausscheidung aus dem Körper gelangen.

Diese hier in Betracht kommenden vorläufigen Stoffwechselproducte sind die Cholalsäure, das Taurin und das Glycocoll. Das Hämoglobin, als Vorstufe der Gallenfarbstoffe wird gleichfalls hier mit abgehandelt.

Diese Reihe ist natürlich weit davon entfernt, vollständig zu sein; gehört doch die Frage nach der Herkunft der Gallenbestandtheile zu den schwierigsten in der Physiologie, zu den Fragen, in denen heute noch die grösste Dunkelheit herrscht.

Dass die Gallenfarbstoffe dem Blutfarbstoff (Tarchanoff, Stadelmann) entstammen, dass sie sich in Sonderheit vom Hämatoporphyrin ableiten, wird ja wohl allgemein jetzt angenommen. Aber über die Herkunft derjenigen Körper, aus denen die Leber die Gallensäuren aufbaut, lässt sich Sicheres heute noch nicht sagen. Ganz dunkel ist die Quelle der Cholalsäure. Für die Herkunft des Taurins, wie des Glycocolls aus den Eiweisskörpern spricht der N-Gehalt dieser Körper, wie der Schwefel des Taurins. Doch ist es hier mindestens zweifelhaft, ob diese Verbindungen dem Zelleiweiss

entstammen, d. h. ob sie anzusehen sind, wie die Ammoniakverbindungen, wie der Harnstoff, die Harnsäure, die Xanthinbasen, als Resultanten der Vorgänge beim Eiweissabbau in der lebendigen Zelle. Wir erinnern nur daran, dass z. B. Wiener[54]) eine derartige Entstehung des Glycocolls unbedingt leugnet. Vielleicht werden auch Körper, wie z. B. das Taurin und Glycocoll zum Theil aus anderen Verbindungen erst in der Leber gebildet (Alex. Schmidt, Kallmeyer, J. Klein), aber Sicheres kann man heute, wie gesagt, darüber noch nicht angeben.

Jedenfalls kommen als Ursache der Cholämie nach unseren obigen Ausführungen folgende Körper in Betracht:

1. das milchsaure Ammoniak,
2. das kohlensaure Ammoniak,
3. das carbaminsaure Ammoniak,
4. die Harnsäure,
5. die Cholalsäure,
6. das Taurin,
7. das Glycocoll,
8. das Hämoglobin.

Alle diese Körper müssen, wenn die Leberzellen in grösserem Umfange ihre Thätigkeit einstellen und aufhören Harnstoff und Galle aus ihnen zu bilden, in erheblicherer Menge im Blute kreisen. Sie kommen auf diesem Wege mit den nervösen Centren in Berührung und können nun durch ihre Einwirkung auf diese, die Veranlassung zu jenen Eingangs geschilderten Symptomen der Cholämie geben.

Ueber den Einfluss des kohlensauren Ammoniaks, der carbaminsauren Salze, der Harnsäure, wie des Taurins und des Hämoglobins auf den Organismus, speciell auch auf das Nervensystem liegen Beobachtungen in der Litteratur vor.

Die wichtigsten und zugleich auch die ersten systematischen Untersuchungen über den Einfluss des kohlensauren und schwefelsauren Ammoniaks, des Salmiaks, wie des Aetzammoniaks auf den Organismus stammen von Heidenhain und Spiegelberg (1870)[55]), Lange (1874)[56]) und Funke (1874)[57]). Von neueren Arbeiten über die pharmakologische Wirkung von Ammoniaksalzen sind die Untersuchungen von Landois (1891)[58]) über den Einfluss des kohlensauren Ammoniaks, wie diejenigen von Yourinski (1894)[59]) über den Einfluss des Salmiaks auf den Organismus zu erwähnen.

An Kaninchen, Katzen und Hunden beobachtete Lange nach intravenöser Injection von kohlensaurem, schwefelsaurem Ammoniak oder Salmiak tetanische Convulsionen, anfänglichen, vorübergehenden, inspiratorischen Athmungsstillstand, dem eine accelerirte Athmung nachfolgte. Bei etwas stärkeren Ammoniakgaben trat nach dem

Athmungsstillstand zunächst eine verlangsamte Respirationsphase auf, nach dieser kam dann die Beschleunigung. Ferner riefen geringe Gaben der Ammoniaksalze nach einem vorübergehenden Fallen des Blutdrucks eine länger dauernde Steigerung desselben, verbunden mit beschleunigter Herzaction hervor.

Funke betonte die Aehnlichkeit, welche die Ammoniakvergiftung mit der Strychninvergiftung aufweist. An Fröschen und Kaninchen sah er nach Injection des Aetzammoniaks unter die Rückenhaut, resp. in die Jugularvene am blossgelegten Herzen plötzlichen diastolischen Stillstand, dem schwache und seltene Contractionen nachfolgten, auftreten.

Yourinski arbeitete mit Salmiak. Nach ihm bewirkt dieser Körper bei unversehrten Fröschen und Tauben zunächst eine allgemeine Depression des Centralorgans, der ein Excitationsstadium mit tetanischen Krämpfen und Convulsionen nachfolgt. Bei rasch sich vollziehender Vergiftung bleibt die Depression aus und die Erregung tritt sogleich ein. Bei langsamer Vergiftung ist das Umgekehrte der Fall; die Excitation ist nicht deutlich ausgesprochen, während die Depression vorherrscht. Bei Fröschen und Tauben ohne Grosshirn fehlt die Depression fast immer; die Convulsionen setzen sofort ein.

Die Experimente Landois' mit kohlensaurem Ammoniak mögen der Besonderheit der Versuchsanordnung halber weiter unten wortgetreu wiedergegeben werden.

Das Resultat aller dieser Untersuchungen über die Wirkungsweise der Ammoniaksalze fasst Binz[60]) wie folgt zusammen: „Die Thiere bekommen heftige klonisch-tonische Krämpfe". Letztere zeigen „eine starke Betheiligung der motorischen Ganglien und Nerven des Gehirns, z. B. des Facialis, sie sind ferner von tiefem Coma begleitet und sie sind nicht so deutlich reflectorischer Art", wie die bei der Strychninvergiftung. Ferner hebt Binz besonders hervor: „Die Vertiefung und Beschleunigung des Athmens in Folge einer Reizung des respiratorischen Centrums, Steigerung des Blutdrucks, hervorgerufen durch Reizung der Vasomotoren und durch Reizung motorischer Herznerven, Vermehrung der Frequenz des Pulses. — Alles das geht aber rasch vorüber." Es sei schliesslich noch angefügt, dass die Krämpfe nach Ammoniakvergiftung hauptsächlich von den subcorticalen Centren, von Medulla oblongata und Rückenmark auszugehen scheinen.

Ueber den Einfluss der Carbaminsäure auf das Centralnervensystem haben Hahn, Massen, Nencki und Pawlow[52]), wie nach

ihnen mit gleichem Erfolge Krainsky[61]) gearbeitet. Die erstgenannten Autoren injicirten Hunden eine 5 %ige Lösung von carbaminsaurem Natrium oder Calcium in die Blutbahn. Bei Dosen von 0,25 g Substanz auf 1 kg Körpergewicht konnten sie Schläfrigkeit und Ataxie bei den Thieren beobachten. Bei 0,3 g auf 1 kg Körpergewicht trat Unruhe, Ataxie und Sehstörung auf. Bisweilen blieben die Thiere inmitten einer starken Laufbewegung plötzlich wie gebannt stehen (Katalepsie) und hatten die Schmerzempfindung verloren. Bei noch stärkeren Dosen (0,6 : 1 kg) traten epileptiforme Anfälle, dann Tetanus und Convulsionen, wie schliesslich Respirationsstillstand auf.

Ueber die Einwirkung der Harnsäure, resp. ihrer Salze auf das Centralnervensystem haben besonders Filehne (1886)[62]), Haig (1891—1894)[63]) und Landois (1891)[58]) gearbeitet. Filehne gibt an, dass Harnsäure als Natronsalz bei Fröschen injicirt, durchaus unwirksam sei. Haig und Landois widersprechen dem. Nach Haig vermag die Harnsäure sehr wohl nervöse Erscheinungen: Migräne, Epilepsie, Hysterie und melancholische Zustände hervorzurufen. Ueberhaupt soll sie nach diesem Forscher eine bedeutsame Rolle in der menschlichen Pathologie in dieser Hinsicht spielen. Die Versuche Landois' mit harnsauren Salzen seien als Beleg für die Giftigkeit dieser Verbindungen dem Centralnervensystem gegenüber unten wortgetreu wiedergegeben.

Mit Taurin hat, so viel mir bekannt ist, nur Müller[9]) gearbeitet. Er injicirte einem mittelgrossen Hunde 8 ccm einer 10 %igen Taurinlösung in die linke Cruralis. Dieselbe Dosis wurde während der folgenden sieben Tage gleichfalls in die Gefässe injicirt, sodass der Hund schliesslich 64 ccm der Lösung innerhalb 8 Tagen erhalten hatte. Das Resultat war vollkommen negativ.

Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des Hämoglobins auf den Organismus liegen unter anderen von Kuntzen[64]), Starck[65]) und Schurig[66]) vor.

Die Beobachtungen dieser Autoren stimmen darin überein, dass geringere Mengen von subcutan oder intraperitoneal injicirtem Hämoglobin von den Thieren (Kaninchen, Hund, Meerschweinchen, Schwein) gut vertragen werden. Starke Dosen rufen Störungen im Allgemeinbefinden, Mattigkeit, Unlust zum Fressen, Abmagerung und schliesslich den Tod herbei. Kuntzen sah bei Meerschweinchen nach subcutaner Injection ausserdem Athemnot auftreten.

Es folgen nunmehr diejenigen Versuche, welche wir selbst über den Einfluss des milchsauren, kohlensauren und carbaminsauren Ammoniaks, wie des Taurins, des Glycocolls und des Hämoglobins auf das Nervensystem bei Fröschen, Ratten, Kaninchen, Katzen und Hunden angestellt haben. Die Versuchsanordnung war eine doppelte: entweder wurden die Körper bei den Säugethieren auf die Hirnrinde unmittelbar in Substanz (ca. 0,1 g) aufgetragen oder sie wurden bei den Fröschen subcutan oder intraperitoneal injicirt.

Da wir aus leicht begreiflichen Gründen nur mit solchen Körpern arbeiten konnten, die in Wasser und in Blutflüssigkeit unbedingt löslich waren, so mussten die reine Harnsäure wie die Cholalsäure von vorneherein von unseren Versuchen ausgeschlossen werden. Es blieben uns also unter den hier zu untersuchenden Körpern, die bei Erkrankungen der Leber als Ursache der Cholämie nach unseren obigen Ausführungen in Frage kommen, nur noch das Ammonium lacticum, carbonicum, carbaminicum, wie das Taurin, Glycocoll und Hämoglobin zur Prüfung auf ihre Giftigkeit gegen das Nervensystem übrig.

## Experimente.

### 1. Versuch.

Frosch. Gewicht: 25,5 g. Substanz: Ammonium lacticum in Wasser gelöst; 1 ccm = 0,08 g Amm. lact.

Versuchsanordnung: Der Frosch wird auf dem Rücken liegend aufgebunden; aus der Brust schneidet man ein kleines Fenster aus, um den Herzschlag beobachten zu können. Die freigelegten Organe werden bisweilen mit physiologischer Kochsalzlösung berieselt, um ein Eintrocknen zu verhüten. Von Zeit zu Zeit wird die Zahl der Herzschläge in einer halben Minute festgestellt.

Beginn der Beobachtung nach Ausführung der vorbereitenden Operationen $4^{40}$ Uhr.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Zeit: | $4^{40}$. | Zahl der Herzschläge: | 20 |
| « | $4^{42}$. | « « « | 21 |
| « | $4^{45}$. | « « « | 21 |
| « | $4^{46}$. | (Injection von 1 ccm Lösung unter die Rückenhaut.) | |
| « | $4^{47}$. | Zahl der Herzschläge: | 20 |
| « | $4^{52}$. | « « « | 21 |
| « | $4^{54}$. | (Das Herz macht einige unregelmässige Schläge, d. h. die Ventrikelbewegungen bleiben allein während einiger Pulsationen aus, indess die Vorhöfe verlangsamt weiter schlagen. Sodann pulsiren Ventrikel und Vorhöfe wieder zusammen.) | |
| Zeit: | $4^{55}$. | Zahl der Herzschläge: | 11 |
| « | $4^{57}$. | « « « | 14 |
| « | $4^{58 \text{ u. } 59}$. | Zahl « « | 14 |
| « | $5^{00}$. | « « « | 13 |
| « | $5^{01}$. | « « « | 12 |
| « | $5^{02}$. | « « « | 11 |
| « | $5^{04}$. | « « « | 11 |

Danach nimmt der Herzschlag rapide ab; er wird ganz unregelmässig und die einzelnen Contractionen sind sehr wenig ausgiebig. Die Cornealreflexe erlöschen. $5^{09}$ Uhr treten mit kurzen Unterbrechungen tonische Krämpfe in den Extremitäten auf. Etwa 10 Minuten später steht das Herz ganz still. Die Vorhöfe sind weit dilatirt und mit Blut gefüllt und daher von tief rothem Ansehen; der Ventrikel ist blass, contrahirt und hängt wie ein kleiner Appendix an den ballonartig aufgetriebenen Vorhöfen.

## 2. Versuch.

Frosch. Gewicht: 37,5 g. Substanz: Ammonium lacticum in Lösung, wie bei Versuch No. 1.

Versuchsanordnung wie bei Versuch No. 1.

Beginn der Beobachtung $5^{15}$ Uhr.

Der Herzschlag wird fortwährend controllirt. In der folgenden Tabelle sind in erster Linie die Zeiten notirt, in denen sich der Herzschlag geändert hat.*)

| | | | |
|---|---|---|---|
| Zeit: $5^{15}$. | Zahl der Herzschläge: 26 | Zeit: $5^{44}$. | Zahl der Herzschläge: 23 |
| « $5^{18}$. | « « « 28 | « $5^{45}$. | « « « 22 |
| « $5^{19}$. | « « « 27 | « $5^{47-48}$. | « « « 23 |
| « $5^{25}$. | « « « 28 | « $5^{49}$. | « « « 22 |
| « $5^{27}$. | « « « 28 | « $5^{50}$. | « « « 21 |
| « $5^{29}$. | (Injection von 1 ccm Lösung unter die Rückenhaut.) | « $5^{53}$. | « « « 23 |
| « $5^{30}$. | Zahl der Herzschläge: 26 | « $5^{56}$. | « « « 22 |
| « $5^{31}$. | « « « 27 | « $5^{58}$. | (Es tritt eine etwa 45 Secunden währende Pause in der Herzaction ein.) |
| « $5^{34}$. | « « « 26 | « $6^{00}$. | Zahl der Herzschläge: 11 |
| « $5^{37}$. | « « « 25 | « $6^{03}$. | « « « 10 |
| « $5^{38}$. | « « « 24 | « $6^{05-07}$. | « « « 9 |
| « $5^{42}$. | « « « 23 | | |
| « $5^{43}$. | « « « 22 | | |

Bis $5^{48}$ schlug das Herz regelmässig, kräftig, und die einzelnen Contractionen waren ergiebig. Nach dieser Zeit erscheinen die Contractionen weniger kräftig und die verschiedenen Phasen der Herzaction sind nicht mehr so deutlich von einander abgesetzt, als das vorher der Fall war.

$6^{02}$ Uhr werden tonische Krämpfe in allen Extremitäten beobachtet.

$6^{05}$ Uhr tre'en tonische und klonische Krämpfe in den einzelnen Extremitäten auf.

$6^{12}$ Uhr ist der Cornealreflex beiderseits erloschen. $6^{07}$ Uhr war derselbe noch auslösbar.

Von $6^{07}$ bis $6^{35}$ schlägt das Herz in vollkommen unregelmässiger Weise; mitunter steht es längere Zeit meist in Diastole überhaupt ganz still. Solche Pausen (bis zu 60 Sec.) folgen auch öfters hintereinander und sind dann nur durch vereinzelte Schläge von einander getrennt. Bei der wieder einsetzenden Herzaction sind es die Vorhöfe, welche zuerst zu

*) Hier, wie in allen folgenden Versuchen an Fröschen gelten die Herzschlagzahlen für 30 Secunden.

schlagen anfangen. — Geordnete Reflexe, die man bis $5^{56}$ Uhr auf entsprechende Reize noch erhalten konnte, sind kaum mehr auslösbar. Kneift man das Thier an irgend einer Stelle, so treten häufig tonische, aber auch klonische Krämpfe am ganzen Körper, besonders jedoch in den Extremitäten auf; nächst ihnen sind die Rückenmuskeln am meisten von den Krämpfen heimgesucht. Die Krämpfe werden auch ausgelöst, wenn man auf den Tisch schlägt, auf dem das Thier liegt. Häufig haben aber auch Reize — selbst starkes Kneifen — gar keine Muskelbewegung zur Folge und andererseits treten ohne nachweisliche äussere Veranlassung wieder bisweilen die heftigsten Krämpfe auf; manchmal ist dann auch nur eine Hand, ein Fuss oder die eine oder andere Extremität isolirt davon betroffen. In der krampffreien Zeit liegt das Thier vollkommen regungslos da; alle Lagen, die man ihm gibt, behält es unverändert bei. — Gegen $6^{25}$ Uhr kehrt nach und nach eine geregeltere Herzaction wieder. Die Krämpfe werden seltener und sind weniger leicht durch Reize auslösbar.

$6^{35}$ Uhr werden 11 Schläge, $6^{41}$ und $6^{45}$ ebenfalls 11, $7^{00}$ nur 9, dagegen $7^{04}$ 17 Schläge in der halben Minute gezählt. Danach wird die Herzaction von Neuem unregelmässig; bald schlägt das Herz rascher, bald langsamer, bald bleibt es stehen. — Nach $7^{20}$ Uhr werden keine Krämpfe mehr beobachtet. Die Cornealreflexe sind noch erloschen.

$7^{45}$ Uhr wird der Versuch abgebrochen.

## 3. Versuch.

Frosch. Gewicht: 36,0 g. Substanz: Ammonium lacticum in Lösung, wie bei Versuch No. 1.

Versuchsanordnung: Dem Frosche, einem sehr lebhaften Thiere, wird 1 ccm Ammoniumlactatlösung, die 0,16 g der Substanz entspricht, um $6^{15}$ Uhr unter die Rückenhaut injicirt. Der Frosch wird darauf in Freiheit gesetzt und beobachtet.

$6^{25}$ Uhr: Wenn man den Frosch in die Rückenlage bringt, bleibt er ruhig liegen. (Ein normales Thier nimmt sofort seine regelrechte Stellung ein.) — Die Corneal- und die geordneten Extremitätenreflexe sind erhalten.

$6^{28}$ Uhr: Schwache Zuckungen in den vier Extremitäten.

$6^{31}$ Uhr: Die Cornealreflexe sind nur noch sehr schwach vorhanden. Die vier Extremitäten bleiben in allen Lagen, welche man ihnen gibt, ruhig liegen. — In der Folge treten öfters tonische und klonische Zuckungen in einzelnen Extremitäten auf. Athmung unregelmässig und selten.

$6^{39}$ Uhr: Cornealreflexe erloschen. Geordnete Reflexe nicht mehr auslösbar. Manchmal treten auf Hautreize auch gar keine Muskelbewegungen auf. — In der folgenden Zeit verhält sich der Frosch in Bezug auf Krämpfe etc. ganz so wie das Thier vom Versuch No 2 in der Zeit nach $6^{07}$ Uhr.

$6^{40}$ Uhr: Der Frosch wird auf den Rücken gelegt und man schneidet aus seiner Brust ein Fenster zur Beobachtung des Herzschlages. Bis $7^{10}$ Uhr werden fast regelmässig 18 Schläge in der halben

Minute gezählt. $7^{11}$ wird die Herzaction plötzlich unregelmässig (cf. Versuch No. 1 und 2) und sinkt bis $7^{12}$ auf 13 Schläge in der halben Minute. Das Herz bleibt nicht selten auch längere Zeit 1—$1^1/_2$ Minute in Diastole stehen.

$7^{45}$ Uhr: Versuch abgebrochen.

## 4. Versuch.

Weisse Ratte. Substanz: Ammonium lacticum.

Versuchsanordnung: In Aethernarcose wird der Ratte die Oberfläche der rechten Hemisphäre zum grössten Theile freigelegt. Sobald das Thier aus der Narkose halbwegs erwacht ist, trägt man das Ammonium lacticum in Substanz auf die nur von der Pia noch bedeckte Hirnrinde auf und vernäht die Kopfhaut alsdann darüber. Das Thier wird in Freiheit gesetzt und beobachtet

Zeit: $3^{48}$. Auftragen der Substanz

« $3^{52}$. Plötzliche, ruckweise Sprungbewegungen mit den Hinterbeinen, die sich in kurzen Intervallen wiederholen. Manchmal schnellt dabei das ganze Thier in die Luft, andere Male bleiben die Hinterfüsse in Berührung mit dem Boden. In den Zwischenzeiten sitzt das Thier mit geschlossenen Augen da.

« $4^{03}$. Im linken Arm Beuge- und Streckbewegungen, die bald stärker, bald schwächer werden und in kürzeren oder längeren Intervallen auftreten

« $4^{10}$. Die Ratte reinigt sich und macht »Männchen«.

« $4^{12}$. Reitbahnbewegungen nach rechts. — Es ist ganz unmöglich, das Thier auf irgend eine Weise zu bewegen, links herumzugehen.

Diese Reitbahnbewegungen treten in der Folge noch öfters auf. Späterhin sitzt das Thier mit geschlossenen Augen wie im Schlafe da. Es reagirt dann auf äussere Reize nur sehr mangelhaft.

« $5^{35}$. Das Thier wird wieder munterer. Die Bewegungen, welche es ausführt, werden in regelrechter Weise gemacht.

« $5^{50}$. Versuch abgebrochen.

Am folgenden Tage benimmt sich das Thier nicht nachweislich verschieden von einer unversehrten Ratte.

## 5. Versuch.

Kaninchen. Substanz: Ammonium lacticum.

Versuchsanordnung: Im Wesentlichen wie bei Versuch No. 4. Freilegung eines etwa Ein-Markstück-grossen Theiles der Mitte der Oberfläche der rechten Hemisphäre

Zeit: $6^{22}$. Auftragen der Substanz in ganz schwacher Narkose.

« $6^{27}$. Zittern am ganzen Körper. Heftige Kaubewegungen.

« $6^{30}$. Allmähliche, krampfhafte Drehung des Kopfes nach rechts hinten. Dabei zittert der Kopf hin und her. Gleichzeitig besteht heftiges Zähneknirschen.

Zeit: $6^{36}$. Das Thier macht »Männchen« und putzt sich.
« $6^{38}$. Die um $6^{30}$ notirten Symptome treten mit kurzer Unterbrechung zwei Mal hintereinander auf.
« $6^{44}$. Lang anhaltendes Drehen des Kopfes wie um $6^{30}$ beschrieben. Dabei wird der Kopf selbst heftig hin und her geschüttelt.
« $6^{50}$. Wie $6^{30}$. Sehr starkes Zähneknirschen.
In den Pausen zwischen den Kopfverdrehungen sitzt das Thier geduckt und mit geschlossenen Augen da und reagirt auf äussere Reize aller Art sehr mangelhaft.
« $7^{00}$. Wie $6^{30}$.
« $7^{10}$. Das Thier wird etwas lebhafter. Es springt in normaler Weise durch das Zimmer.
« $7^{12}$. Das Thier bleibt plötzlich ruhig stehen Die um $6^{30}$ beschriebenen Symptome treten von Neuem, allerdings weniger lebhaft auf.
In der Folge wird die Erscheinung noch einige Mal, aber in wenig scharf ausgesprochener Form beobachtet.
« $7^{30}$—$8^{00}$. Das Thier verhält sich wie ein normales Kaninchen.
« $8^{00}$. Versuch abgebrochen.

## 6. Versuch.

Kaninchen. Substanz: Ammonium lacticum.

Versuchsanordnung: Wie bei Versuch No. 5.

Zeit: $12^{30}$. Auftragen von Ammonium lacticum in Substanz auf die Mitte der Oberfläche der linken Hemisphäre. Das Thier ist ausser Narkose.
« $12^{37}$. Heftiges Zähneknirschen, das sich nicht durch Auflegen der Hand oder durch Druck mit derselben auf die Masseteren aufheben lässt.
« $12^{43}$. Wie $12^{37}$.
« $12^{49}$. Wie $12^{37}$. Die Masseteren zittern sehr heftig.
« $12^{55}$. Wie $12^{37}$.
« $1^{00}$. Der Versuch wird abgebrochen.

## 7. Versuch.

Katze. Substanz: Ammonium lacticum.

Versuchsanordnung: Eröffnung des Schädeldaches und Freilegen der Hirnrinde links in der Gegend der motorischen Zonen in Aethernarkose. Auftragen der Substanz auf die nur mit der Pia bedeckte Rinde und Vernähen der Wunde.

Zeit: $4^{20}$. Auftragen von Ammonium lacticum in ganz leichter Narkose.
« $4^{27}$. Die Katze ist vollkommen aus der Narkose erwacht.
« $4^{30}$. Reitbahnbewegung nach links.
« $4^{40}$. Das Thier macht energische Fluchtversuche.
« $4^{45}$. Zuckungen mit dem linken Hinterbein.
« $4^{46}$. Zittern über den ganzen Rumpf.
« $4^{49}$. Heftiges Zucken in den Halsmuskeln. Infolge dessen wird der Kopf kurz hin- und hergeschleudert.

Zeit: $4^{52}$. Zittern über den ganzen Körper.

In der Folge ist bald der ganze Körper, bald sind mehr die Gesichtsmuskeln, bald der Hals, bald mehr die einzelnen Glieder von stärkeren oder schwächeren zuckenden Bewegungen befallen. Dieselben treten anfallsweise auf. — Nicht immer ist die Stärke der Bewegungen die gleiche; häufig beobachtet man auch nur ein Flimmern über den ganzen Körper hin, das sich zeitweise zu richtigem Zittern verstärkt. Nach und nach lassen diese Erscheinungen alle nach.

« $5^{10}$. Die Katze sitzt von nun an längere Zeit mit geschlossenen Augen da und reagirt auf Haut- und Schallreize nur sehr unvollkommen. Später bietet sie keine erheblicheren Reizerscheinungen mehr.

« $7^{00}$. Der Versuch wird abgebrochen.

Am folgenden Tage zeigt die Katze fast das Bild eines normalen Thieres. Eine Sehstörung war allerdings möglicher Weise noch vorhanden, mit Sicherheit jedoch nicht festzustellen.

## 8. Versuch.

Weisse Ratte. Substanz: Ammonium carbonicum.

Versuchsanordnung: Aethernarkose. Eröffnung des Schädeldaches rechts in grossem Umfange. Abtragen der Dura und Freilegung eines Fünfzig-Pfennigstück-grossen Theiles der mit der Pia bedeckten Rinde. Gewicht der Ratte: 220 g.

Zeit: $3^{20}$. Aufstreuen der Substanz auf die Rinde in leichter Narkose. Die Ratte wird in Freiheit gesetzt.

« $3^{24}$. Das Thier liegt auf der Seite und macht energische Sprungbewegungen mit beiden Hinterbeinen.

« $3^{26}$. Vollständiges Erwachen aus der Narkose.

« $3^{29}$. Das Thier setzt sich auf die Hinterbeine und reinigt sich mit den Vorderbeinen den Kopf.

« $3^{34}$. Plötzlich auftretendes heftiges Zähneknirschen. Die Muskeln des Rumpfes zucken lebhaft. Bei jeder Zuckung krümmt sich die Wirbelsäule und das Vorderthier hebt sich jedesmal leicht vom Boden in die Höhe.

« $3^{37}$. Das Thier richtet sich ruckweise, erst wenig, dann immer mehr und mehr, schliesslich ganz steil in die Höhe und schlägt nach hinten um. Dabei besteht heftiges Knirschen mit den Zähnen.

In der Folge sitzt die Ratte meist mit eingezogenem Kopfe da. Die Zuckungen der Rumpfmuskulatur werden seltener, die Kaumuskelkrämpfe verlieren sich. — Auf äussere Reize reagirt das Thier nicht sehr prompt.

« $4^{15}$. Erneutes Auftragen einer geringen Menge von Ammonium carbonicum auf die freigelegte Rinde.

« $4^{25}$. Die Kaumuskelkrämpfe setzen von Neuem ein.

Zeit: $4^{30}$. Zuckungen im linken Vorderbein.
Bis $4^{55}$ bietet das Thier keine besonderen Erscheinungen mehr. Es sitzt meist ruhig mit eingezogenem Kopfe da.

« $5^{10}$. Injection von 3 ccm einer Lösung von Ammonium carbonicum unter die Rückenhaut. 1 ccm = 0,1 g Ammonium carbonicum.

« $5^{20}$. Klonische Krämpfe in allen vier Extremitäten.

« $5^{24}$. Klonische und tonische Zuckungen in den rechten Extremitäten.

« $5^{40}$. Die Reflexerregbarkeit ist bedeutend erhöht. Das fällt besonders auf, wenn man gesunde Thiere zum Vergleich heranzieht. — Leiseste Berührungen des Schwanzes oder der Barthaare rufen z. B. lebhafte Zuckungen in den Hinterbeinen des operirten Thieres hervor. Bei gesunden Ratten ist das nicht in dem Maasse der Fall, oder findet überhaupt nicht statt.

« $3^{45}$. Leichte convulsivische Bewegungen des ganzen Körpers. Zuckungen mit dem Kopfe.

« $5^{55}$. Die Zuckungen des Rumpfes, wie diejenigen des Kopfes und der vier Extremitäten, welche bisher in kürzeren oder längeren Intervallen auftraten, dauern fort. In der Folge werden sie allmählich etwas schwächer und auch seltener. In gleicher Weise sinkt die Reflexerregbarkeit des Thieres im weiteren Verlauf der Beobachtung und nähert sich wieder der Norm.

« $6^{30}$. Der Versuch wird abgebrochen.

## 8a. Versuch.*)

Kohlensaures Ammoniak links. Zeigerbewegung. Maniakalischer Raptus. Leichte, beschränkte Cloni.

Grosses graues Kaninchen.

18. Jan., 10 h. 55 m. Gepulvertes, kohlensaures Ammonium auf die linke Grosshirnoberfläche gebracht.

11 h. 5 m. Die rechte Pupille ist erweitert. Das Thier sitzt ruhig in geduckter benommener Haltung und vermag sich normal zu bewegen, wobei die Neigung rechtshin hervortritt. Weiterhin ausgesprochene Zeigerbewegung. Temperatur 39,9 ° C.

19. Januar 1887. Ausgesprochene Zeigerbewegung. Das Thier läuft mit der rechten Gesichtsseite gegen Stuhlbeine an (Sehstörung). Das linke Auge schliesst sich bei Bewegungen gegen dasselbe, das rechte bleibt offen.

Das Thier bekommt plötzlich einen maniakalischen Raptus, indem es heftig aufspringt und überall mit grosser Gewalt anrennt, sodann sitzt es wieder vollständig benommen still.

Es sind keine eigentlichen Krampfanfälle beobachtet worden. Das Thier vermag sich weiterhin durchaus normal zu bewegen.

Nachmittags bekommt das Thier spastisch aufschlagende Bewegungen in den Hinterbeinen, namentlich rechts, verbunden mit rechtseitigem leichten Gesichtszucken.

---

*) Landois, Die Uraemie. Wien 1891, pag 96.

## 8 b. Versuch.*)

Kohlensaures Ammoniak links. Zwangsartige Laufbewegungen. Geringer Trismus.

Mittelgrosses Kaninchen. Es wird gepulvertes kohlensaures Ammoniak auf die linke Grosshirnhemisphäre gestreut.

20 Jan., 10 h. 30 m. Das Thier bekommt plötzlich einen lebhaften Bewegungstrieb. Neigung nach rechts herrscht vor. Körperachse nach rechts geneigt. Das Thier sitzt weiterhin in geduckter Haltung.

Abermalige Bestreuung. Das Thier ist sehr schreckhaft und läuft auf Anreiz satzweise unstet umher. Temperatur 38,2 ⁰ C.

Zu einem Ausbruch von Krämpfen ist es nicht gekommen.

21. Jan. 1887. Das Thier sitzt ruhig; hat eine deutliche Neigung nach rechts. Als Zeichen krampfhafter Erregung zeigt sich einzig und allein in den rechten Kaumuskeln ein leichtes Vibriren. Das Thier verharrt meist in benommener Haltung.

## 8 c. Versuch.**)

Kohlensaures Ammoniak. Aufschrei, allgemeine Convulsionen, Dyspnoe, Herzhemmung. Spastische Bewegungen.

An einem mittelgrossen grauen Kaninchen wird die Medulla oblongata ohne Blutung freigelegt und darauf kohlensaures Ammonium in Pulverform aufgeschüttet.

Circa 1 Minute darauf Schwäche in den Vorderbeinen, dann erfolgen unter Schreien allgemeine Convulsionen, Athmung tief und verstärkt.

Das Thier vermag sich nicht gerade zu halten, sondern fällt seitlich mit ausgestreckten Beinen. Vereinzelte Zuckungen der Gesichtsmuskeln. Augenschwanken. Pupillen sehr eng. Hornhautreflex vorhanden, aber auch geschwächt. Herzschlag erheblich verlangsamt und unregelmässig.

Das Thier macht mitunter spontane Kratzbewegungen mit den Hinterbeinen nach den Augen; Empfindlichkeit auf Druck in den Extremitäten sehr gesunken, auch das Gesicht sehr wenig empfindlich. Temperatur 37,3⁰ C.

Nach einer halben Stunde gewinnt das Thier das Gleichgewicht wieder, aber die Extremitäten sind zum Theil unregelmässig hingestreckt. Auf Druck auf die Extremitäten erfolgt ein eigenthümliches spastisches Aufspringen.

Athmung noch sehr vertieft und beschleunigt. Reflexthätigkeit im Ganzen noch sehr gesunken.

Nach $^3/_4$ Stunden kann das Thier sich schon besser aufrecht erhalten, die Vorderextremitäten sind gespreizt, die Bewegungen haben etwas Spastisches. Athmung noch vertieft.

Nach 1 Stunde kann das Thier bereits einige ungestörte Vorwärtsbewegungen machen, Athmung noch vertieft, Herzschlag verlangsamt. Reflexe auf Druck der Extremitäten sehr leicht zu erzielen.

Am folgenden Tage hat das Thier sich erholt, etwas Eiweiss im Harn.

---

*) Landois, l. c., pag. 96.
**) Landois, l. c., pag. 66.

## 9. Versuch.

Frosch. Substanz: Ammonium carbaminicum.

Versuchsanordnung: Dem in Rückenlage aufgebundenen Frosche wird ein kleines Fenster in die Brust geschnitten behufs Beobachtung des Herzschlages. Injection einer concentrirten Lösung von Ammonium carbaminicum unter die Rückenhaut.

Vor der Injection betrug die Zahl der Herzpulsationen in der halben Minute im Durchschnitt 20.

Nachdem 1 ccm der Lösung injicirt war, macht das Herz bald darauf fehlerhafte Schläge, d. h. in der Herzbewegung treten entweder plötzlich überhaupt längere Pausen auf, in denen das Herz in Diastole verharrt, oder der Ventrikel setzt nur seine Pulsationen aus, indess die Vorhöfe, wenn auch in verlangsamtem Tempo weiter schlagen.

Darauf kehrt eine regelmässigere, aber sehr verlangsamte Herzaction wieder.

Bei den Pulsationen erweitert sich der Ventrikel nicht mehr vollständig. Die Herzspitze wie der linke vorliegende Seitentheil des Ventrikels bleiben nämlich auch in der Diastole andauernd contrahirt.

Schliesslich erlahmt die Herzthätigkeit vollständig. Die Vorhöfe schlagen etwas länger, als der Ventrikel. Beim definitiven Aufhören der Herzthätigkeit sind die Vorhöfe weit dilatirt und mit Blut prall angefüllt, indessen der Ventrikel vollständig contrahirt und blass erscheint und wie ein kleiner Appendix an den weiten, dunkelrothen Vorhöfen hängt.

## 10. Versuch.

Frosch. Gewicht: 35 g. Substanz: Ammonium carbaminicum. Die Lösung der Substanz enthält in 1 ccm = 0,08 g Ammonium carbaminicum.

Versuchsanordnung: Wie bei Versuch No. 9.

| | | |
|---|---|---|
| Zeit: | $7^{10}$. | Zahl der Herzschläge: 29 |
| « | $7^{12}$. | « « « 27 |
| « | $7^{18}$. | « « « 28 |
| « | $7^{20}$. | « « « 28 |
| « | $7^{21}$. | Injection von 1 ccm Lösung unter die Rückenhaut. |
| « | $7^{24}$. | Zahl der Herzschläge: 24 |
| « | $7^{26}$. | Unregelmässige Schläge. |
| « | $7^{27}$. | Zahl der Herzschläge: 16 |
| « | $7^{29}$. | « « « 8 |
| « | $7^{34}$. | Es erfolgen nur noch ganz vereinzelte Schläge in unregelmässigen Zwischenräumen in 30 Secunden. Mitunter beobachtet man ein Wogen des ganzen Herzens. Die Ventricontractionen setzen oft aus, während die Vorhöfe weiter schlagen. Diese Erscheinungen dauern bis $7^{40}$ Uhr. Von diesem Zeitpunkt an steht das ganze Herz für immer still. Der Ventrikel ist contrahirt, die Vorhöfe sind dilatirt. |

### 11. Versuch.

Frosch. Gewicht 35 g. Substanz: Ammonium carbaminicum.

Versuchsanordnung: 1 ccm der Lösung = 0,08 g carbaminsauren Ammoniaks enthaltend wird dem Thiere um $6^{35}$ Uhr in die Peritonealhöhle injicirt. Der Frosch wird sodann in Freiheit gesetzt und beobachtet.

Gleich nach der Injection springt das Thier munter herum. Um $6^{39}$ Uhr bleibt es ziemlich plötzlich ruhig sitzen. Die auf Hautreize an verschiedenen Orten beim normalen Thier erfolgenden Reflexbewegungen erfolgen bei dem Versuchsthier träge oder bleiben in manchen Fällen sogar aus.

$6^{42}$ Uhr hat die Reflexerregbarkeit noch mehr abgenommen. Mitunter beobachtet man leichte Krämpfe, hauptsächlich tonischer Art.

$6^{45}$ Uhr bleibt der Frosch in allen Lagen, die man ihm gibt, liegen; die Extremitäten verharren in den abnormsten Stellungen, in die man sie gebracht hat. Die Athemzüge haben sich erheblich verlangsamt, ihr Rythmus ist sehr unregelmässig. Die Cornealreflexe sind kaum mehr auslösbar.

$6^{50}$ Uhr: Die Cornealreflexe sind erloschen. Das Thier reagirt auf äussere Reize nicht mehr. Die Athmung hat aufgehört.

$7^{10}$ Uhr wird das Herz bei der Eröffnung der Brusthöhle stillstehend gefunden: der Ventrikel ist contrahirt, die Vorhöfe sind dilatirt und mit Blut strotzend angefüllt.

### 12. Versuch.

Frosch. Gewicht: 29 g. Substanz: Ammonium carbaminicum.

Versuchsanordnung und Versuchsergebniss genau wie bei Versuch No. 10.

### 13. Versuch.

Weisse Ratte. Substanz: Ammonium carbaminicum.

Versuchsanordnung: In Aethernarkose wird der Ratte die Oberfläche der rechten Hemisphäre zum grossen Theile freigelegt. Sobald das Thier aus der Narkose halbwegs erwacht ist, trägt man das carbaminsaure Ammoniak in Substanz auf die nur von der Pia bedeckte Rinde auf. Die Kopfhaut wird alsdann über der Wunde vernäht, das Thier in Freiheit gesetzt und beobachtet.

Zeit: $3^{35}$. Auftragen der Substanz.

« $3^{40}$. Die Ratte ist aus der Narkose vollständig erwacht.

« $3^{48}$. Krämpfe in den Kaumuskeln, die bis $4^{08}$ in kürzeren oder längeren Zwischenräumen auftreten.

« $4^{00}$. In Intervallen auftretende ruckweise Beuge- und Streckbewegungen der Hinterbeine, welche bewirken, dass die Vorderbeine, wie der ganze Vorderkörper jedesmal leicht vom Boden erhoben werden.

« $4^{10}$. Das Thier reinigt den Kopf mit den Vorderpfoten und macht »Männchen«.

Zeit: $4^{15}$. Heftiger Krampf in den Kaumuskeln und Zähneknirschen.
« $4^{17}$. Das Thier macht Zeigerbewegungen nach links.
« $4^{25}$. Trismus. Auf Hautreize reagirt das Thier schlecht.
« $4^{55}$. Erneutes Auftragen von carbaminsaurem Ammoniak auf die Rinde.
« $4^{59}$. Trismus. Starkes Zittern der Schnurrbarthaare.
« $5^{10}$. Zeigerbewegungen nach links.
« $5^{12}$. Länger anhaltendes Rückwärtshufen des Thieres.
« $5^{15}$.
« $5^{20}$. } Zeigerbewegungen nach links mit Trismus.
« $5^{23}$.
« $5^{28}$. Trismus. Starkes Zähneknirschen. Klonische Zuckungen im linken Arm.
« $5^{35}$. Zeigerbewegungen nach links. Das Thier ist durch kein Mittel dazu zu bringen, nach rechts herum zu gehen.
« $5^{40}$. Verdrehen des Halses und Kopfes nach links.
« $5^{50}$. Versuch abgebrochen.

Am folgenden Tage bietet das Thier keine Besonderheiten mehr.

## 14. Versuch.

Kaninchen. Substanz: Ammonium carbaminicum.

Versuchsanordnung: Im Wesentlichen wie bei Versuch No. 13. Freilegung eines etwa Ein-Markstück grossen Theiles des hinteren Abschnittes der Oberfläche der rechten Hemisphäre in Aethernarkose.

Zeit: $3^{22}$. Auftragen der Substanz in ganz leichter Narkose.
« $3^{25}$. Erwachen aus der Narkose. Das Thier liegt auf der Seite und führt Sprungbewegungen mit allen vier Extremitäten aus.
« $3^{27}$. Klonische Krämpfe im linken Hinterbein. Dann Streckkrampf im linken Vorderbein.
« $3^{30}$. Länger anhaltendes und rasch auf einander folgendes Strecken und Beugen des rechten Hinterbeines. Tonische Krämpfe im linken Vorderbein. — Das Thier reagirt auf äussere Reize mit allgemeinen Abwehrbewegungen.
« $3^{32}$. Das Thier stösst in kurzen Zwischenräumen grunzende rauhe Töne aus. Die Schnurrbarthaare zittern ausserordentlich heftig. — Auf äussere Reize reagirt das Thier etwas weniger gut.
« $3^{34}$. Die Cornealreflexe sind beiderseits erloschen. Die Athmung scheint sehr angestrengt. Es erfolgen 23 Athemzüge in der Minute.
« $3^{36}$. Die Pupillen sind ziemlich weit. — Das Thier liegt auf der rechten Seite. Bisweilen treten klonische Krämpfe in dem rechten Hinterbein auf.
« $3^{39}$. Starkes Kneifen einer Extremität oder eines Ohres bewirkt ungeordnete Bewegungen des ganzen Thieres.
« $3^{50}$. In der Minute erfolgen 12 Athemzüge. In der Folge wird die Athmung immer mühsamer und die einzelnen Athemzüge werden schwächer und erfolgen seltener. Es wird künstliche Athmung angewandt. Dieselbe wird bis $4^{20}$ Uhr unterhalten.

Zeit: $4^{12}$. Zeitweilig auftretende klonische Zuckungen im rechten Hinterbein.

« $4^{20}$. Die Pupillen werden sehr weit. Alle Reflexe sind erloschen. Das Herz steht still. Tod des Thieres.

Die Section ergibt ausser einer etwa 5 Pfennigstück grossen hämorrhagischen Parthie in der hinteren Hälfte der Oberfläche der rechten Hemisphäre keinen Befund.

## 15. Versuch.

Kaninchen. Substanz: Ammonium carbaminicum.

Versuchsanordnung: Im Wesentlichen wie bei Versuch No. 14. Nur wird die entsprechende Parthie der linken Hemisphäre freigelegt.

Zeit: $4^{45}$. Auftragen einer sehr kleinen Menge von carbaminsaurem Ammoniak auf die Rinde in ganz schwacher Narkose.

« $4^{50}$. Das Thier ist völlig erwacht. Es putzt sich und richtet sich auf den Hinterbeinen auf.

« $4^{57}$. Krampf in den Kaumuskeln.

« $5^{07}$. Erneutes Auftragen der Substanz in etwas grösserer Menge. Abgesehen von Zittern, das bald die eine oder andere Extremität, bald den Körper im Allgemeinen befällt, sowie von Zeit zu Zeit auftretendem Krampfe der Kaumuskeln, bietet das Thier in der Folge nichts Abnormes dar.

« $6^{10}$. Der Versuch wird abgebrochen.

## 16. Versuch.

Katze. Substanz: Ammonium carbaminicum.

Versuchsanordnung: Eröffnung des Schädeldaches und Freilegung der Hirnrinde links in der Gegend der motorischen Zonen in Aethernarkose. Auftragen der Substanz auf die nur mit der Pia bedeckte Rinde und Vernähen der Hautwunde.

Zeit: $5^{25}$. Auftragen der Substanz in tiefer Narkose.

« $5^{30}$. Die Katze erwacht aus der Narkose.

« $5^{40-45}$. Mehrmaliges krampfhaftes Strecken des rechten Armes.

« $5^{50}$. Langanhaltendes Flimmern im linken Hinterbein.

« $5^{55}$. Zeitweise krampfhaftes Strecken des rechten Vorderfusses nach hinten und seitwärts.

« $5^{58}$. Die Katze springt von einem Tische, auf den man sie gesetzt hat, in regelrechter Weise herunter.

« $6^{00}$. Bei den Locomotionsbewegungen, die die Katze jetzt und in der nächsten Zeit ausführt, beobachtet man häufig ein verkehrtes Aufsetzen des rechten Vorderfusses. Im Fussgelenk findet entweder eine zu starke Flexion oder auch in anderen Fällen eine übermässige Extension statt.

« $6^{03}$. Continuirliche fibrilläre Zuckungen im rechten Oberschenkel, die deutlich sichtbar und fühlbar sind und die durch Druck

mit der aufgelegten Hand nicht zum Verschwinden gebracht werden können. Dieselben werden allmählich heftiger, sodass schliesslich die ganze linke hintere Extremität in die stärkste Erschütterung geräth. — Dasselbe Phänomen zeigt sich am linken Hinterbein, allerdings etwas schwächer als rechts. Nach und nach werden auch die Rückenmuskeln, besonders in den hinteren Theilen des Rumpfes davon befallen. — Manchmal setzt das Zittern aber für Augenblicke aus, um dann von Neuem, eventuell um so heftiger, zu beginnen. — Diese Erscheinung hält bis $6^{35}$ Uhr an.

Zeit: $6^{35}$. Das Flimmern lässt nach. Manchmal hört es ganz auf für längere Zeit.

« $6^{38}$. Die Katze springt abermals von einem Tische spontan und in regelrechter Weise herab. — In der Folge sitzt das Thier zuerst ruhig und geduckt da. Auf Reize reagirt es schlecht. — Gegen $8^{00}$ Uhr wird es wieder lebhafter. — Motorische Reizerscheinungen wurden zuletzt nicht mehr beobachtet.

« $8^{00}$. Versuch abgebrochen.

Am folgenden Tage lässt das Thier eine erhebliche Sehstörung erkennen.

## 17. Versuch.

Frosch. Substanz: Ammonium carbaminicum.

Versuchsanordnung: Der Frosch wird curarisirt. Sodann legt man ihn auf den Rücken und schneidet zur Beobachtung des Herzschlages ein kleines Fenster aus der Brust.

Zeit: $5^{38}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 28

« $5^{40}$. « « « « 30 « 27

« $5^{42}$. « « « « 30 « 27

« $5^{43}$. Injection von 1 ccm einer ziemlich concentrirten Lösung von carbaminsaurem Ammoniak unter die Rückenhaut.

« $5^{45}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 22

« $5^{46}$. « « « « 30 « 17

« $5^{47}$. Das Herz macht einige unregelmässige Schläge.

« $5^{48}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 12

« $5^{50}$. Das Herz schlägt in der Folge ganz unregelmässig. Die einzelnen Contractionen sind sehr schwach. $6^{05}$ steht es überhaupt still: Der Ventrikel ist contrahirt, die Vorhöfe sind stark erweitert und mit Blut gefüllt. Krämpfe wurden nicht ein einziges Mal beobachtet und waren auch auf keine Weise auszulösen.

## 18. Versuch.

Frosch. Substanz: Ammonium lacticum.

Versuchsanordnung: Der Frosch wird curarisirt; sodann legt man ihn auf den Rücken und schneidet zur Beobachtung des Herzschlages ein kleines Fenster aus der Brust.

Zeit: $5^{41}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 23
« $5^{45}$. « « « « 30 « 22
« $5^{46}$. Injection von 1 ccm einer ziemlich concentrirten Lösung von Ammonium lacticum unter die Rückenhaut.
« $5^{47}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 23
« $5^{56}$. « « « « 30 « 20
« $5^{59}$. « « « « 30 « 19
« $6^{03}$. « « « « 30 « 18
« $6^{07}$. Einige unregelmässige Schläge.
« $6^{10}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 12
« $6^{13}$. « « « « 30 « 8
« $6^{19}$. Vollkommen unregelmässige, schwache Herzaction
« $6^{30}$. Stillstand des Herzens: Ventrikel contrahirt, Vorhöfe erschlafft.

Krämpfe wurden niemals beobachtet und waren durch nichts auslösbar.

## 19. Versuch.

Frosch. Substanz: Ammonium carbaminicum.

Versuchsanordnung: Dem Frosche wird die Medulla oblongata und der Halstheil des Rückenmarks exstirpirt. Dann bindet man das Thier, das auf dem Rücken liegt, auf und schneidet ein kleines Fenster in die Brust zur Beobachtung des Herzschlages.

Zeit: $4^{31}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 24
« $4^{35}$. « « « « 30 « 25
« $4^{39}$. « « « « 30 « 23
Injection einer Spritze (1 ccm) ziemlich concentrirter carbaminsaurer Ammoniaklösung in die Bauchhöhle.
« $4^{40}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 23
« $4^{41}$. « « « « 30 « 18
« $4^{42}$. « « « « 30 « 11
« $4^{43}$. Das Herz bleibt plötzlich längere Zeit ganz still stehen. Dann fangen die Vorhöfe zuerst, später auch der Ventrikel wieder zu schlagen an. Die einzelnen Pulsationen folgen jedoch sehr unregelmässig auf einander und sind äusserst schwach. Bald tritt der Herztod ($4^{52}$ Uhr) ein.

## 20. Versuch.

Frosch. Substanz: Ammonium carbaminicum.

Versuchsanordnung: Genau wie bei Versuch No. 19. Exstirpation der Medulla oblongata und des Halstheiles des Rückenmarks.

Zeit: $5^{04}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 24
« $5^{05}$. « « « « 30 « 24
« $5^{07}$. « « « « 30 « 24
Injection von 1 ccm der bei Versuch No. 19 angewandten Lösung von carbaminsaurem Ammoniak in die Bauchhöhle.
« $5^{08}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 18.

Zeit: $5^{09}$. Das Herz macht einige unregelmässige Schläge, bleibt längere Zeit still stehen und hat danach eine vollkommen regellose Schlagfolge bis $5^{13}$ Uhr der Herztod eintritt.

## 21. Versuch.

Frosch. Substanz: Ammonium carbaminicum.

Versuchsanordnung: Genau wie bei Versuch No. 19 und 20. Exstirpation der Medulla oblongata und des Halstheiles des Rückenmarks.

Zeit: $5^{00}$. Zahl der Schläge in 30 Secunden: 19
« $5^{05}$. « « « « 30 « 19
« $5^{09}$. « « « « 30 « 18
« $5^{12}$. « « « « 30 « 17
« $5^{15}$. « « « « 30 « 17
« $5^{19}$. « « « « 30 « 17
« $5^{20}$. Injection von 0,5 ccm der bei den Versuchen No. 19 und 20 verwandten Lösung von carbaminsaurem Ammoniak unter die Haut des rechten Oberschenkels.
« $5^{23}$. Zahl der Schläge in 30 Secunden: 17
« $5^{24}$. « « « « 30 « 13
« $5^{26}$. « « « « 30 « 11
« $5^{28}$. Das Herz bleibt längere Zeit stehen und schlägt nachher vollkommen unregelmässig. $5^{38}$ Uhr Herztod.

## 21a. Versuch.*)

Harnsaures Ammoniak links. Krämpfe relativ spät entwickelt. Schliesslich Laufdrang.

Grosses graues Kaninchen.

19. Jan. 1887, 11 h. 55 m. Gepulvertes harnsaures Ammonium auf die linke Grosshirnoberfläche gestreut.

12 h. Das Thier vermag sich überall frei und normal zu bewegen. Es zeigt an der rechten Seite in der Lippe leichte klonische Zuckungen.

Nachmittags: Das Thier macht Zeigerbewegungen rechtsum. Pupille rechts grösser. Körperachse nach rechts geneigt. Temperatur 38,9 ° C.

Auf ganz leichten Druck gegen die Masseteren Vibration in denselben fühlbar.

20. Jan. Das Thier vermag sich allseitig normal zu bewegen, läuft viel spontan im Zimmer umher.

Bekommt ganz typische Anfälle klonischer Krämpfe in den Lippen, Augenschliessern; Zähneknirschen. Der Kopf wird nach rechts gezogen. Die Extremitäten sind schwächer befallen.

Mitunter tritt die Neigung, nach rechts zeigerartig sich zu bewegen, hervor.

21. Jan. Das Thier läuft viel und unruhig umher. Athmung beschleunigt. Plötzlich bekommt es einen heftigen Drang zum Fortrennen.

---

*) Landois, l. c., pag. 96.

Unter sehr gesteigerter Athmungsthätigkeit (Keuchen) erhebt sich das Thier auf die Hinterbeine, schlägt mit den Vorderbeinen um sich und springt dann plötzlich auf und rennt planlos wild umher, überall mit der rechten Gesichtsseite anstossend.

## 21b. Versuch.*)

Harnsaures Ammoniak. Vermehrte Athmung, spastisch zitternde Bewegungen. Zwangsbewegungen.

Kleines graues Kaninchen. Temperatur 38,8° C.

Mit einer Aufschwemmung von reinstem harnsauren Ammonium wird die Medulla oblangata betropft.

28. Dec. 1886, 10 h. 48 m. Unmittelbar nach der Beträufelung zeigt sich eine vorübergehende Unruhe. Auf den Boden gesetzt, bietet das Thier keine auffallende Erscheinung dar. Die Athmung ist sehr tief und beschleunigt. Der Herzschlag zeigt keine Verminderung. Pupillen von mittlerer Weite. Empfindlichkeit auf Druck normal.

11 h. 3 m. Abermalige Beträufelung.

Das Thier sitzt in wankend zitternder Haltung. Bewegungen ausgesprochen spastisch. Athmung und Herzschlag wie vorher.

11 h. 7 m. Das Thier sinkt auf den Bauch hin; allmählich strecken sich die hinteren und vorderen Extremitäten aus. In den Muskeln bemerkt man schwache zitternde Contractionen. Angetrieben vermag das Thier die Extremitäten wieder anzuziehen, sich aufzurichten und sich spastisch zitternd fortzubewegen.

11 h. 13 m. Abermalige Beträufelung. Das Thier bewegt sich spontan fort, wobei die spastische Bewegung durch höheres Tragen des ganzen Körpers auf den steiferen Beinen hervortritt. Im Uebrigen bewegt sich das Thier normal.

29 Dec. Das Thier hat im Laufe des vorigen Nachmittags heftige Rollbewegungen gehabt, unter lautem anhaltendem Schreien. Auch jetzt noch zittert es und ist sehr unsicher auf den Beinen. Der Kopf ist zur rechten Seite gezogen.

Stösst man das Thier an, so fällt es nach rechts herum und wälzt sich fortwährend und kann nur schwer die Gleichgewichtsstellung wieder erhalten.

Harn ohne Eiweiss, reducirt Fehling'sche Lösung. Temperatur 36,4° C

## 22. Versuch.

Frosch. Gewicht: 28 g. Substanz: Taurin in Wasser gelöst; 1 ccm = 0,1 g Taurin.

Versuchsanordnung: Der Frosch wird in Rückenlage aufgebunden; aus der Brust schneidet man ein kleines Fenster aus, um den Herzschlag beobachten zu können.

---

*) Landois, l. c., pag. 61.

Beginn der Beobachtung $5^{00}$.

Zeit: $5^{00}$. Zahl der Schläge in 30 Secunden: 21
« $5^{10}$. « « « « 30 « 20
« $5^{15}$. Injection von 1 ccm Taurinlösung unter die Rückenhaut.
« $5^{16}$. Zahl der Schläge in 30 Secunden: 20
« $5^{27}$. « « « « 30 « 20
« $5^{40}$. « « « « 30 « 19
« $5^{45}$. Injection von 0,5 ccm Taurinlösung in den Herzbeutel.
« $5^{50}$. Zahl der Schläge in 30 Secunden: 20
« $5^{54}$. Injection von 1 ccm Taurinlösung in die Bauchhöhle.
« $5^{55}$. Zahl der Schläge in 30 Secunden: 20
« $5^{57}$. « « « « 30 « 19
« $6^{00}$. « « « « 30 « 21
« $6^{07}$. « « « « 30 « 20
« $6^{10}$. « « « « 30 « 19
« $6^{18}$. « « « « 30 « 19

Der Versuch wird abgebrochen. Das Herz schlug stets völlig regelmässig. Die Reflexe sind bei dem Versuchsthier völlig erhalten. Krämpfe wurden niemals beobachtet.

## 23. Versuch.

Frosch. Gewicht: 31 g. Substanz: Taurin in heiss gesättigter Lösung, die man darauf erkalten liess.

Versuchsanordnung: Wie bei Versuch No. 22.

Beginn der Beobachtung: $5^{25}$.

Zeit: $5^{25}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden; 27
« $5^{27}$. « « « « 30 « 26
« $5^{32}$. « « « « 30 « 27
« $5^{33}$. Injection von 1 ccm Lösung unter die Rückenhaut.
« $5^{45}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 27
« $5^{50}$. « « « « 30 « 26
« $5^{55}$. « « « « 30 « 26
« $6^{30}$. « « « « 30 « 21
« $7^{10}$. « « « « 30 « 19
« $8^{00}$. « « « « 30 « 17
« $8^{50}$. « « « « 30 « 15

Der Versuch wird abgebrochen. Das Herz schlug stets vollkommen regelmässig. Die Reflexe sind beim Frosche erhalten. Krämpfe wurden niemals beobachtet.

## 24. Versuch.

Weisse Ratte. Substanz: Taurin.

Versuchsanordnung: In Aethernarkose wird der Ratte die Oberfläche der rechten Hemisphäre zum grössten Theile freigelegt. Taurin wird in Substanz aufgetragen. Nach der Operation wird die Ratte in Freiheit gesetzt.

Zeit: $2^{58}$. Auftragen der Substanz in leichter Narkose.
« $3^{00}$. Taumelnde Locomotionsbewegungen.
« $3^{02}$. Kreisbewegungen nach rechts.
« $3^{03}$. Heben und Senken des linken Vorderbeins.
« $3^{04}$. Leichte convulsivische Bewegungen des Rumpfes.
« $3^{06}$. Mehrmaliges Schliessen und Oeffnen der linken Vorderpfote.
« $3^{07}$. Die Ratte setzt sich auf die Hinterbeine und putzt sich mit den Vorderpfoten.
In der Folge benimmt sie sich wie ein normales Thier.
« $3^{45}$. Erneutes Auftragen von Taurin auf die rechte Hemisphäre ohne Narkose.

Die Ratte lässt späterhin keine Besonderheiten mehr erkennen. Die Beobachtung wird $4^{15}$ Uhr abgebrochen.

## 25. Versuch.

Kaninchen. Substanz: Taurin.

Versuchsanordnung: Freilegung eines etwa Ein-Markstück grossen Theiles der Mitte der Oberfläche der rechten Hemisphäre in Aethernarkose. Nach dem Auftragen der Substanz auf die Rinde und Vernähen der Hautwunde wird das Thier in Freiheit gesetzt.

Zeit: $6^{45}$. Auftragen des Taurins ausser Narkose.

Das Thier bietet in der Folge keine pathologischen Erscheinungen dar. — Die Beobachtung wird $7^{30}$ Uhr abgebrochen.

## 26. Versuch.

Hund. Substanz: Taurin.

Versuchsanordnung: Die motorische Zone der linken Hemisphäre wird in Aethernarkose freigelegt. In ganz leichter Narkose wird auf die Rinde Taurinpulver nebst einem in Taurinlösung (hergestellt wie bei Versuch No. 23) getränkten Wattetampon gelegt und die Hautwunde vernäht. Der Hund wird sodann zur Beobachtung in Freiheit gesetzt.

Zeit: $4^{20}$. Auftragen der Substanz.
« $4^{25}$. Der Hund läuft im Zimmer umher.
« $4^{27}$. Schleudernde Bewegungen in dem rechten Vorderbein.
Diese Erscheinung wiederholt sich in der Folge bis etwa $4^{45}$ Uhr noch öfters.
« $4^{35}$. Es herrscht etwas Speichelfluss, der jedoch bald vorübergeht.
Später lässt der Hund nichts Abnormes mehr erkennen. Krämpfe und Bewusstseinsstörungen wurden niemals beobachtet.
« $7^{00}$. Die Beobachtung wird abgebrochen.

## 27. Versuch.

Frosch. Gewicht: 32 g. Substanz: Glycocoll in Wasser gelöst; 0,4 g Glycocoll in 5 ccm Wasser.

Versuchsanordnung: Wie bei Versuch No. 22.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Zeit: | $12^{05}$. | Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: | 22 |
| « | $12^{10}$. | « « « « 30 « | 22 |
| « | $12^{12}$. | Injection von 1 ccm Lösung unter die Rückenhaut. | |
| « | $12^{14}$. | Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: | 22 |
| « | $12^{16}$. | « « « « 30 « | 24 |
| « | $12^{18}$. | « « « « 30 « | 26 |
| « | $12^{20}$. | « « « « 30 « | 25 |
| « | $12^{30}$. | « « « « 30 « | 25 |
| « | $12^{53}$. | « « « « 30 « | 25 |
| « | $12^{55}$. | Injection von 1 ccm einer sehr concentrirten Glycocolllösung unter die Rückenhaut. | |
| « | $12^{57}$. | Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: | 24 |
| « | $1^{05}$. | « « « « 30 « | 25 |
| « | $2^{20}$. | « « « « 30 « | 18 |
| « | $3^{20}$. | « « « « 30 « | 16 |
| « | $4^{05}$. | « « « « 30 « | 15 |
| « | $5^{30}$. | « « « « 30 « | 15 |
| « | $6^{00}$. | « « « « 30 « | 15 |
| « | $6^{15}$. | Aufstreuen einer kleiner Menge von Glycocoll in Substanz auf den freigelegten Herzmuskel. | |
| « | $6^{17}$. | Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: | 17 |
| « | $6^{18}$. | « « « « 30 « | 17 |
| « | $6^{23}$. | « « « « 30 « | 19 |
| « | $6^{27}$. | « « « « 30 « | 21 |
| « | $6^{45}$. | « « « « 30 « | 19 |
| « | $6^{50}$. | « « « « 30 « | 18 |
| « | $7^{13}$. | « « « « 30 « | 18 |

Der Versuch wird abgebrochen. Krämpfe wurden niemals beobachtet. Die Reflexe waren bis zuletzt erhalten und die Athmung bot nichts Abnormes dar.

## 28. Versuch.

Weisse Ratte. Substanz: Glycocoll.

Versuchsanordnung: Wie bei Versuch No. 13. Freilegung der rechten Hemisphäre.

Zeit: $3^{33}$. Auftragen des Glycocolls auf die Rinde.
In der Folge sitzt das Thier meist geduckt da.

« $3^{55}$. Einige Beuge- und Streckbewegungen mit dem linken Arm.

« $4^{00}$. Kurzes Zähneknirsahen. Darauf geht das Thier ein paar Mal nach links herum.

Späterhin benimmt sich das Thier wie eine normale Ratte und frisst die angebotene Nahrung.

## 29. Versuch.

Kaninchen. Substanz. Glycocoll.

Versuchsanordnung: Wie bei Versuch No. 14. Freilegung der linken Hemisphäre.

Zeit: $12^{00}$. Auftragen der Substanz auf die freigelegte Rinde.

Das Thier unterscheidet sich in der Folgezeit nach seinem vollkommenen Erwachen aus der Narkose in nichts von einem normalen Kaninchen.

## 30. Versuch.

Kaninchen. Substanz: Glycocoll.

Versuchsanordnung: Wie bei Versuch No. 29. Freilegung der linken Hemisphäre.

Zeit: $4^{30}$. Auftragen einer ziemlich bedeutenden Menge von Glycocoll.

Resultat des Versuches wie bei No. 29.

## 31. Versuch.

Frosch. Substanz: Hämoglobin in ziemlich concentrirter wässeriger Lösung.

Versuchsanordnung: Wie bei Versuch No. 22.

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Zeit: | $7^{00}$. | Zahl | der | Herzschläge | in | 30 | Secunden: | 25 |
| « | $7^{09}$. | « | « | « | « | 30 | « | 25 |
| « | $7^{10}$. | Injection von 1 ccm Lösung unter die Rückenhaut. | | | | | | |
| « | $7^{11}$. | Zahl | der | Herzschläge | in | 30 | Secunden: | 22 |
| « | $7^{13}$. | « | « | « | « | 30 | « | 23 |
| « | $7^{15}$. | « | « | « | « | 30 | « | 22 |
| « | $7^{17}$. | « | « | « | « | 30 | « | 23 |
| « | $7^{20}$. | « | « | « | « | 30 | « | 22 |
| « | $7^{21}$. | Auftragen von Hämoglobin in Substanz direct auf den freigelegten Herzmuskel. | | | | | | |
| « | $7^{22}$. | Zahl | der | Herzschläge | in | 30 | Secunden: | 22 |
| « | $7^{26}$. | « | « | « | « | 30 | « | 22 |
| « | $7^{30}$. | « | « | « | « | 30 | « | 21 |
| « | $7^{40}$. | « | « | « | « | 30 | « | 21 |
| « | $8^{30}$. | « | « | « | « | 30 | « | 20 |

Der Versuch wird abgebrochen. Krämpfe, Störungen in der Reflexthätigkeit oder in der Athmung wurden niemals beobachtet.

## 32. Versuch.

Kaninchen. Substanz: Hämoglobin.

Versuchsanordnung: Wie bei Versuch No. 14. Freilegung der linken Hemisphäre.

Zeit: $6^{05}$. Auftragen von Hämoglobin auf die freigelegte Rinde.

Abnorme Erscheinungen werden bei dem Thiere in der Folge nicht beobachtet.

## Versuchsergebnisse.

Wenn wir auf die im Vorhergehenden mitgetheilten Versuche einen prüfenden Blick werfen und die Resultate der einzelnen Experimente mit einander vergleichen, so erfahren wir, dass nicht alle die Körper, welche wir auf Grund theoretischer Erörterungen als ursächliche Momente bei der Cholämie mit in Betracht ziehen mussten, eine gleiche Giftigkeit gegen das Nervensystem besitzen. Bei der Art und Weise unserer Versuchsanordnung stellten sich die Ammoniakverbindungen: das kohlensaure, milchsaure und carbaminsaure Ammoniak als stark differente Körper gegen das Nervensystem heraus, das Taurin erwies sich mit dem Glycocoll und Hämoglobin als weniger wirksam.

In der Wirkungsweise der drei untersuchten Ammoniakverbindungen bestehen keine wesentlichen Unterschiede.

Wenn wir zunächst diejenigen Versuche näher ins Auge fassen, bei denen der Einfluss dieser Körper auf das Herz studirt wurde, so fällt uns dabei vor allen Dingen die eigenthümliche, lähmende Wirkung dieser Verbindungen auf. Die in Betracht kommenden Versuche sind diejenigen der No. 1, 2, 3, 9, 10, 11, 12, 17, 18, 19, 20, 21. In der ersten Zeit nach der Injection der betreffenden Lösungen behält das Herz seine ursprüngliche Schlagfolge bei, dann aber setzen die Lähmungserscheinungen ziemlich unvermittelt ein. Es entstehen entweder überhaupt Pausen in der Herzaction, oder es setzen lediglich die Ventrikelcontractionen während einiger Schläge aus, indess die Vorhöfe plötzlich verlangsamt weiter pulsiren. Nach diesem Momente bleibt die Herzaction regelmässig stark verlangsamt, sie setzt öfters bis zu einer Minute oder auch noch länger ganz aus, um in der Folge immer schwächer zu werden, bis sie überhaupt sistirt. Dann sind die Vorhöfe stark dilatirt und der Ventrikel hängt wie ein kleiner Appendix in starkem Contractionszustand an denselben. Ueberhaupt scheinen diese Ammoniaksalze in erster Linie den Ventrikel in Mitleidenschaft zu ziehen. Das geht ganz besonders deutlich aus dem Versuch No. 9 hervor, bei dem es auffiel, dass nach dem kritischen Moment der einsetzenden Lähmung die Herzspitze, wie der linke vorliegende Seitentheil des Ventrikels auch in der Diastole andauernd contrahirt blieben. Bei dem endlichen Absterben der Herzthätigkeit ist es auch wieder der Ventrikel, der vor den Vorhöfen seine Contractionen einstellt.

Dieses Verhalten der Ammoniaksalze zum Herzen erinnert lebhaft an die Phänomene, welche Löwit (l. c.) am Froschherzen nach der Injection von gallensaurem Natrium beobachtet hat

Da wir durchweg mit starken Gaben der Salze arbeiteten, um den bei der Cholämie zu erwartenden Verhältnissen möglichst nahe zu kommen, trat die Vermehrung der Schlagfolge resp. die Pulsbeschleunigung, wie sie von den Autoren beschrieben wird, nie deutlich hervor.

Dass die Lähmung des Herzens nicht allein auf eine Wirkung der Ammoniakverbindungen auf die Centren des Kopfmarks zurückgeführt werden darf, geht aus den Experimenten, bei denen wir die Medulla oblongata vor der Injection zerstört hatten, hervor.

Die krampferregende Wirkung der Ammoniaksalze wurde durch die Injectionsversuche am Frosche ebenfalls bestätigt. Mitunter konnte eine Aehnlichkeit zwischen der Wirkungsweise der Ammoniakverbindungen und derjenigen des Strychnins, auf die Funke zuerst hingewiesen hatte, festgestellt werden, ohne dass diese beiden Körper jedoch in ihrem Verhalten zum Organismus etwa identificirt werden dürfen.

Bei der subcutanen Vergiftung mit den oben angeführten Ammoniaksalzen konnte zunächst ein Stadium abnormer Erregbarkeit (Stadium der Krämpfe etc.) constatirt werden, dem ein Stadium der Lähmung (Erlöschen sämmtlicher Reflexe) nachfolgte. Die centrale Natur der Krämpfe ergab sich aus den Versuchen No. 17 und 18, bei denen die Frösche vor der Einspritzung der Salze mit Curare vergiftet worden waren.

Bei einem grossen Theil der Experimente wurden die Ammoniakverbindungen auf die nur noch mit der Pia bedeckte Hirnrinde in Substanz unmittelbar aufgetragen. Durch diese Versuchsanordnung gelang es, wie auch nach der subcutanen Injection eine ganze Reihe derjenigen Erscheinungen bei höheren Thieren hervorzurufen, welche man im cholämischen Anfall des Menschen wiederfindet. Vor Allem sind hier die epileptiformen Anfälle zu erwähnen, welche in mehr oder minder weitgehender Verbreitung über den Körper der Versuchsthiere auftraten. Daneben konnten sehr häufig ein Krampf der Kaumuskeln verbunden mit heftigem Zähneknirschen wahrgenommen und Zwangsbewegungen verschiedener Art festgestellt werden. Besonders interessant war es, jenes dem Schüttelfrost ähnliche Muskelzittern, das von den Autoren, wie oben angegeben, beim cholämischen Anfall beschrieben wird, beim Thierversuch (besonders

bei der Katze) anzutreffen, während andererseits neben allen diesen Erregungszuständen auch Zustände der Depression, Zustände verminderter Erregbarkeit und Somnolenz bei den Thieren nachweisbar waren.

Wir sehen also, dass sich eine ganze Reihe der für den cholämischen Anfall charakteristischen Symptome bei geeigneter Versuchsanordnung durch die genannten Ammoniakverbindungen beim Thiere künstlich hervorrufen lassen.

In ähnlicher Weise, wie das kohlensaure, milchsaure und carbaminsaure Ammoniak verhält sich das harnsaure Ammoniak, wie aus den Versuchen von Landois hervorgeht. Ganz besonders beachtenswerth ist der Einfluss dieses Körpers auf die Athmung, die unter seiner Wirkung beschleunigt und vertieft wird (cf. Versuch 21 b). Dieses Verhalten des harnsauren Ammoniaks ist darum so interessant, weil man derartige Athmungsphänomene, wie sie von ihm erzeugt werden, bei der Cholämie sehr häufig beobachten kann.

Taurin ist nur wenig wirksam auf das Herz; bei seiner Anwendung unmittelbar auf die Rinde liess sich bei der Ratte und dem Hunde eine sehr schwache reizende Wirkungsart, bei Kaninchen jedoch gar nichts derart nachweisen.

Die Versuche über den Einfluss des Glycocolls und Hämoglobins auf die Herzaction zeigten, dass das Glycocoll eine anfängliche leichte Beschleunigung des Herzschlags zu Stande bringt, während das Hämoglobin vielleicht auf denselben eher ein wenig verlangsamend einwirkt. Bei der Application auf die Rinde konnte nur beim Glycocoll, und zwar bei der Ratte als Versuchsthier, eine schwache und höchst unsichere Einwirkung festgestellt werden.

Dem Blutfarbstoffe, der Vorstufe der Gallenfarbstoffe, kommt aber auch noch aus anderen Gründen keine praktische Bedeutung bei der Entstehung der Cholämie zu.

Allerdings ist ja der Umstand, dass nach Ausserfunctiontreten der Leber durch Sistirung der Gallenfarbstoffbildung eine Anhäufung von Hämoglobin, das nicht an lebende Erythocyten gebunden ist, im Körper möglicher Weise statt hat, in Rechnung zu ziehen, aber diese Hämoglobinanhäufung kann unmöglich höhere Werthe erreichen, da sonst nach Leberleiden sich die nächsten Folgen einer derartigen Ueberschwemmung des Körpers mit gelöstem Hämoglobin in der Form von Hämoglobinämie oder Hämoglobinurie geltend machen müssten. Diese Symptome in Folge von Leberaffectionen sind jedoch kaum beobachtet worden. (Wohl tritt nach Hämoglobinämie und Hämoglobinurie Icterus auf!) Andererseits sieht man allerdings nach allen

möglichen Leberaffectionen das Urobilin (vergl. Quincke l. c) im Harne vermehrt und man könnte daran denken, dass in ihm das überschüssige Hämoglobin aus dem Körper eliminirt würde, zumal Quincke eine Urobilinbildung aus Hämoglobin ohne die Brücke des Bilirubins für möglich hält. Mag eine solche Annahme auch den thatsächlichen Verhältnissen entsprechen, so ist doch auch anderseits zu berücksichtigen, dass eine Urobilinvermehrung im Harne nicht allein nach den Leberkrankheiten, die zur Cholämie führen, auftritt, sondern dass man dieses Symptom auch nach anderen fieberhaften Krankheiten sehr häufig beobachten kann.

Als Resultat aller dieser Versuche muss demgemäss angesehen werden, dass zur Erklärung der Cholämie von den vom Abbau der Zellsubstanz herrührenden intermediären Stoffwechselproducten, die von der Leber zu Harn- oder Gallenbestandtheilen umgeformt werden, nebst den andern, nicht vom Abbau der Zellsubstanz herrührenden Vorstufen der Bestandtheile der fertigen Galle, in erster Linie, soweit sich unsere Untersuchungen erstreckt haben, die Ammoniakverbindungen: das milchsaure, kohlensaure und carbaminsaure Ammoniak neben dem harnsauren Ammoniak*) in Betracht kommen.

## b) Die von der Darmfäulniss herrührenden resorbirten Körper, die von der Leber verändert werden, als Ursache der Cholämie.

Bei der Darmfäulniss entsteht aus den eingeführten Nahrungsmitteln eine grosse Reihe von chemischen Verbindungen, die einmal, wenn überhaupt, nur noch in sehr beschränktem Maasse Nährwerth für den Organismus haben, oder die weder Nahrungsstoffe, noch auch in dieser Hinsicht indifferente Körper sind, sondern die sich sogar für den Organismus eventuell als schädlich erweisen können.

Alle diese Körper entstehen durch die Einwirkung der Enzyme des Darmkanals und durch die Thätigkeit der Darmbacterien aus den eingeführten Speisen. Sie werden, obschon sie vielfach wenig oder keinen Nutzen für die Ernährung bringen dennoch von der Darmwand wahrscheinlich zum Theil resorbirt und gelangen in den Blutkreislauf.

*) cf. Versuche Landois'.

In erster Linie kommen auch hier wieder die Eiweisskörper in Betracht, deren Spaltungsproducte am besten gekannt sind und die bei dem complicirten Bau ihrer Molecüle naturgemäss für die geschilderte Thätigkeit der Enzyme und Bacterien das dankbarste Feld abgeben. Es entstehen im Darme alle diejenigen Körper, welche man bei der künstlichen Zersetzung des Eiweisses erhält. Zu ihnen gesellen sich dann noch zweifellos chemische Verbindungen, welche dem Stoffumsatz der Bacterien entstammen; es sind das die Ausscheidungsproducte der Darmbacterien (z. B. Diamine).

Wie schon gesagt, sind wir weit davon entfernt, alle diese Körper zu kennen, noch weiter, uns über den Einfluss eines jeden von ihnen auf den Gesammtorganismus Rechenschaft ablegen zu können. Aber das eine scheint uns dennoch mit einiger Wahrscheinlichkeit angenommen werden zu dürfen, dass unter diesen Verbindungen sich eine ganze Reihe befindet, die für den Körper schädliche Eigenschaften besitzen.

Diese Lehre von den Darmtoxinen ist in der letzten Zeit hauptsächlich von französischen Autoren vertreten worden*). Nach ihnen — besonders verweisen wir hier auf die oben bereits erwähnte Arbeit Bouchard's[35]) — soll nun vorzüglich der Leber die Fähigkeit eigen sein, diese Darmgifte nach ihrer Resorption für den Organismus unschädlich zu machen.

Eine solche Schutzwirkung der Leber kann sich nach Quincke[1]) in dreierlei Weise vollziehen:

1. Durch schnelle Ausscheidung des Giftes mit der Galle.
2. Durch Ablagerung des Giftes in der Leber; (indem dasselbe zunächst der allgemeinen Circulation entzogen ist, tritt statt der acuten Vergiftung eine mildere, protrahirte auf).
3. Durch chemische Umwandlung des Giftes in einen weniger schädlichen Körper.

Tritt die Leber ausser Function, so schwindet damit auch diese Schutzwirkung für den Körper und es können Vergiftungssymptome auftreten, die möglicher Weise in dem cholämischen Anfall ihren Ausdruck finden.

Diese Lehre von der Entstehung der Cholämie ist ausserordentlich sinnreich erdacht, und wir müssen gestehen, dass theoretische Erwägungen ihr ohne Zweifel eine gewisse Berechtigung verleihen. Die eingangs erwähnten Experimente mit Metallgiften, Alkaloiden etc.

*) In Bezug auf die Litteratur wird auf Quincke l. c. pag. 51 verwiesen, ferner auf Albu, l. c.

sprechen gleichfalls für sie. Wir sind sogar der Meinung, dass man, wie wir schon an anderer Stelle sagten, eine derartige Autointoxication vom Darme aus als eine der Ursachen der Cholämie nicht von der Hand weisen darf. Stadelmann*) ist besonders warm für diese Theorie eingetreten. Aber man soll andererseits doch auch ja nicht vergessen, dass eigentlich bis heute eine exacte experimentelle Begründung dieser Anschauungsweise noch aussteht. Denn wenn man nach Ausschaltung des Leberkreislaufs, z. B. durch Anlegung der Eck'schen Venenfistel, resp. nach Unterbindung der Pfortader, die Toxicität des Harns (Bisso,**) Roger, Bellatti etc.) vermehrt, oder diejenige der Galle vermindert antrifft (Lugli) — Beobachtungen, die übrigens keineswegs unwidersprochen geblieben sind — so ist man noch lange nicht berechtigt, daraus zu schliessen, dass daran die Darmtoxine die Schuld tragen müssten. Denn wir wissen, dass ja auch beim Stoffwechsel der Körperzellen, beim Eiweissabbau Verbindungen entstehen, die in diesem Sinne giftig zu nennen sind und deren Anwesenheit, resp. deren Fernbleiben im einen Falle die vermehrte, im andern die verminderte Toxicität hervorrufen kann.

Der experimentelle Nachweis für die Richtigkeit dieser Lehre von der Autointoxication vom Darme aus bei Lebererkrankungen würde erst dann erbracht sein, wenn man einmal die verschiedenen, in Frage kommenden Toxine isolirt hätte, wenn man dann von jedem einzelnen nachgewiesen hätte, dass die Leber es eventuell nach einer der oben angegebenen Möglichkeiten zu paralysiren vermöchte, und wenn man endlich drittens zum wenigsten auch noch den Beweis erbracht hätte, dass es möglich wäre, mit den einzelnen Körpern oder mit mehreren zusammen cholämische Symptome künstlich beim Thiere hervorzurufen.

Diese Darmtoxine, von denen bis jetzt ganz allgemein die Rede war, haben — wir deuteten das bereits an — einen doppelten Ursprung: es sind entweder die Ausscheidungsproducte der Mikroorganismen oder es sind Körper, die durch die spaltende Thätigkeit dieser wie der Enzyme aus dem eingeführten Speisematerial entstehen.

Ueber die erste Gruppe dieser Körper sind wir so gut wie vollständig ununterrichtet. Auch darüber, wie weit sie normaler Weise resorbiert — denn es ist auch wohl denkbar, worauf Quincke besonders hinwies, dass die Darmwand derartige Körper von der Resorption ausschliesst — und in der Leber verändert werden, wissen wir nichts

*) Stadelmann, Der Icterus und seine verschiedenen Formen. 1891.

**) Moleschott's Untersuchungen. XVI.

sicheres. In gleicher Weise ist ihre Einwirkung auf den Gesammtorganismus zum grössten Theile unbekannt.*)

Die andere Gruppe, die Spaltungsproducte der Nahrungsmittel, insbesondere diejenigen des Eiweisses kennen wir besser.

Ja, wir dürfen sogar mit Wahrscheinlichkeit annehmen, dass einige von ihnen nach der Resorption in der Leber weitere Veränderungen erfahren. Es wäre nun wohl möglich, dass nach Ausserfunctiontreten der Drüse diese Körper im Blute kreisten und durch ihre Einwirkung auf das Nervensystem cholämische Erscheinungen zu Stande brächten.

Wir fragen zunächst, welches die Zersetzungsproducte des Eiweisses bei der Darmfäulniss sind und dann, welche von ihnen in der Leber Veränderungen erleiden.

Wie schon gesagt, decken sich die Zersetzungsproducte des Eiweisses bei der Darmfäulniss im Wesentlichen mit denen, welche man bei der künstlichen Zersetzung erhält. Es kommen demgemäss vorzüglich folgende Körper in Frage:

A. Zersetzungsproducte ohne N:
  1. Aliphatische Verbindungen:
     Buttersäure, Valeriansäure, Capronsäure, Methan, Methylmercaptan.
  2. Aromatische Verbindungen:
     Phenylessigsäure, Phenylpropionsäure, Benzoësäure.

B. Zersetzungsproducte mit N:
  1. Aliphatische Verbindungen:
     Glycocoll, Leucin, Asparaginsäure, Gutaminsäure.
  2. Aromatische Verbindungen:
     Tyrosin, Indol, Scatol.

Das Schicksal aller dieser Körper, die zum grössten Theile nachgewiesener Maassen resorbirt werden, ist nur in grossen Umrissen bekannt. Nur wenige von ihnen werden gerade in der Leber — so weit unsere Erfahrungen reichen — weiter verändert. Und bei diesen wenigen ist — das verhehlen wir uns nicht — diese Beziehung zur Leber auch noch nicht über allen Zweifel sicher gestellt.

Es kommen nach unseren heutigen Anschauungen fast ausschliesslich stickstoffhaltige Verbindungen in Frage.

*) cf. Flügge, Die Mikroorganismen. 1896. Bd. I, pag. 290. Hier findet sich das Wenige, was über die Einwirkung derartiger Bacterientoxine auf den Gesammtorganismus bekannt ist.

Als wahrscheinlich dürfen wir es ansehen, dass die Asparaginsäure, das Leucin und das Glycocoll, insofern letzteres nicht zur Gallensäure-, Phenacetursäure- und Hippursäurebildung verbraucht wird, sich in der Leber zu Harnstoff verwandeln, um also solcher eliminirt zu werden. Darauf haben die Untersuchungen Hofmeisters[67]), der durch Oxydation dieser Kôrper Harnstoff erhielt, hingewiesen; der exacte Nachweis wurde durch Durchblutungsversuche an der überlebenden Leber mit diesen Körpern durch Salaskin[68]) geführt.

Es soll damit jedoch nicht gesagt werden, dass diese Körper lediglich in der Leber zu Harnstoff umgewandelt werden. Die Harnstoffbildung geschieht vielleicht auch noch an anderen Orten im Körper und es ist auch nicht ausgeschlossen, dass überhaupt alle diese Zersetzungsproducte des Eiweisses bei der Darmfäulniss, eventuell auch nur einzelne von ihnen nach ihrer Resorption von den Körperzellen im Allgemeinen, wie echte Nahrungsmittel: wie die resorbirten Eiweissstoffe, die Kohlehydrate, die Fette, verbrannt werden. Ist es doch sicherlich nicht zu leugnen, dass diese Zersetzungsproducte, wie das Leucin und das Glycocoll es sind, noch immerhin ziemliche Mengen aufgespeicherter Spannkraft in sich bergen, die für den Organismus werthvoll sind, wenn die Quantität der Spannkraft bei diesen Verbindungen z. B. im Vergleich zu derjenigen der resorbirten nativen Eiweissstoffe auch vielleicht gering genannt werden muss.

Ueber das Schicksal des resorbirten Tyrosins gibt Neumeister*) an, dass es in der Säftemasse verschwindet und in den Geweben vollkommen zersetzt und oxydirt wird. Andere aromatische Amidosäuren sollen sich ebenso verhalten.

Die stickstofffreien Umwandlungsproducte des Tyrosins, wie überhaupt der aromatischen Zersetzungsproducte des Eiweisses werden jedoch im Körper nicht völlig verbrannt. Zu ihnen gehören die Phenole; diese treten nun allerdings nicht als solche im Harn auf, sondern werden, und zwar höchst wahrscheinlich in der Leber (Baumann, Christiani und Baumann) mit Sulfaten in ätherschwefelsaure Salze verwandelt; in dieser Form erscheinen sie im Harne.

Ob bei der Bindung des Indols und Scatols nach deren Oxydation an Schwefelsäure im Organismus die Leber gleichfalls eine Rolle spielt, ist nicht erwiesen.

---

*) l. c. pag. 262.

Es ist eine lang bekannte und häufig bestätigte Erfahrung, dass bei der acuten gelben Leberatrophie, sei es, dass sie eine idiopathische Erkrankung ist, sei es, dass sie als Folge einer Vergiftung (Phosphor etc.) auftritt, Leucin und Tyrosin neben noch weitergehenden Producten der künstlichen Eiweisszersetzung in reichlicher Menge im Harn wie in der degenerirten Leber sich vorfinden. Bei anderen Leberaffectionen wurden diese Stoffe ausser im Inhalt von Leber-Echinococcuscyten nicht angetroffen. Nur einige unsichere Beobachtungen über Leucin und Tyrosin im Harne bei Cirrhose liegen vor (vergl. Quincke l. c.).

Es ist eine alte Frage, woher dieses Leucin und Tyrosin bei der acuten gelben Leberatrophie stammt.

Die Möglichkeit liegt vor, dass diese Körper, wenn wir das eben Gesagte über das Schicksal des resorbirten Leucins und Tyrosins ins Auge fassen, von der Darmfäulniss herrühren und dass unter normalen Verhältnissen dieselben von der Leber weiter verändert werden und nun bei der Erkrankung des Leberparenchyms in diesem Gewebe unverändert deponirt werden. Allerdings könnte man dann den Einwand machen, dass man auch in anderen Körpertheilen ausserhalb der Leber, derartige Leucin- und Tyrosinablagerungen antreffen, und dass die Körperflüssigkeiten ebenfalls diese Stoffe in reicherem Maasse beherbergen müssten. In der That liegen Angaben vor, dass im Blut und in der Retina bei der acuten Atrophie Tyrosin gefunden wurde. Aber auch selbst, wenn das nicht der Fall wäre, liesse sich dennoch der ganz besondere Reichthum der Leber bei dieser Erkrankung an resorbirtem Leucin und Tyrosin im Vergleich zu anderen Organen aus der unmittelbaren Nachbarschaft der Drüse mit dem Darme herleiten.

Ein anderer gewichtigerer Einwand liegt jedoch vor, der gegen die alleinige Herkunft des Leucins und Tyrosins von der Darmfäulniss bei der Leberatrophie spricht. Wenn eine beliebige Functionsausschaltung der Leberdrüsenzellen, eine Degeration gleichgültig welcher Art die Ursache der Tyrosin- und Leucinanhäufung wäre, dann müsste diese auch in ebenmässiger Weise bei allen anderen Degenerationszuständen des Leberparenchyms auftreten und dürfte nicht nur bei der acuten gelben Leberatrophie erscheinen. Dies ist nach unseren obigen Mittheilungen nun nicht der Fall. Gerade das macht es wahrscheinlich, dass das Auftreten von Leucin und Tyrosin in der Leber und in Folge dessen auch im Urin an eine eigenthümliche Degeneration der Leberzellen geknüpft ist, dass diese Körper

also bei der erwähnten Krankheit als Zerfallsproducte der Leberzellen angesehen werden müssen. — Die Tyrosinfunde in anderen Organen lassen sich unschwer durch Verschleppung erklären.

Eine andere Möglichkeit der Deutung, dass das Leucin und Tyrosin dem allgemeinen Stoffwechsel des Körpers bei der acuten Leberatrophie entstammt, der bei dieser Krankheit pathologisch verändert sein könnte, und dass dann das der Leber zugeführte Leucin und Tyrosin durch das gleichzeitige Ergriffensein der Leber selbst, nicht weiter verändert werden könnte und darum in der Drüse deponirt würde, setzt eine so gewaltige und fundamentale Veränderung in dem Chemismus der ganzen lebendigen Substanz des Körpers voraus, wie sie sonst kaum in der Pathologie ein Analogon findet.

Darum glauben wir die Leucin- und Tyrosinbildung bei der acuten Atrophie vorläufig am richtigsten so erklären zu müssen, dass wir sagen: durch Gifte verschiedener Art (der acuten gelben Atrophie können bekanntlich mannigfache Ursachen zu Grunde liegen!) werden die Leberzellen geschädigt; das Zelleiweiss stirbt zum Theil ab; es zersetzt sich unter dem Einfluss dieser Gifte, wie das todte Eiweiss z. B. bei der Verdauung; als Producte dieses Zerfalls treten Leucin und Tyrosin neben anderen hierher gehörigen Körpern auf.

Mit dieser Anschauung stimmt auch gut die Angabe Minkowski's (Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 1886. pag. 67) überein, dass bei Gänsen nach Leberexstirpation niemals Leucin und Tyrosin im Harne beobachtet werden.

Dass bei Lebererkrankungen, die ganz allgemein mit einem Zerfall der Drüsenzellen einhergehen, die Verwandlung des Leucins in Harnstoff Noth leidet, soll damit nicht bestritten werden. Es soll nur gesagt sein, dass die grossen Mengen von Leucin, wie auch von Tyrosin, die man bei der acuten gelben Leberatrophie in Leber, Blut und Harn antrifft, nicht allein dadurch erklärt werden können, dass man an ein Aufhören des Einflusses der Leber auf das der Darmfäulniss entstammende und resorbirte Leucin und Tyrosin denkt.

Aus diesen Betrachtungen folgt, dass die Asparaginsäure, das Glycocoll und Leucin in der Leber in Harnstoff und dass die den aromatischen Zersetzungsproducten des Eiweisses entstammenden Phenole in der Leber zu Aetherschwefelsäuren umgebildet werden. Diese chemischen Vorgänge müssen bei einem ausgedehnten Zerfall der Leberzellen naturgemäss Noth leiden, und es wäre nicht ausgeschlossen, dass bei Krankheiten, die einen derartigen Zerfall herbeiführen, der Organismus mit diesen Körpern, mit Asparaginsäure,

Glycocoll, Leucin und Phenol überschwemmt würde. Es wäre denkbar, dass diese Substanzen Nervengifte darstellten und so cholämische Symptome durch ihre Einwirkung auf die Centralorgane zu Stande bringen könnten.

Da aber bei der acuten gelben Leberatrophie ausserdem noch das Tyrosin in reiner Form und zwar in unverhältnissmässig grosser Menge neben dem Leucin in der Leber und im Harne angetroffen und da auch gerade diese acute Atrophie von den schwersten cholämischen Symptomen begleitet wird, so wäre es wohl denkbar, dass in Bezug auf die Cholämie gerade bei dieser Krankheit das Tyrosin als solches eine ursächliche Rolle zu spielen vermöchte. Es erwächst uns daher die Pflicht, auch das reine Tyrosin auf seinen Einfluss auf die nervösen Centralorgane zu prüfen.

Unsere Experimente erstreckten sich demgemäss auf folgende Körper:

1. Asparaginsäure.
2. Leucin.
3. Tyrosin.
4. Phenol.

Ueber die Versuche mit Glycocoll ist bereits im Vorhergehenden berichtet worden.

Der Einfluss der Asparaginsäure auf den Organismus, speciell auf das centrale Nervensystem ist bis jetzt, soweit wir die Litteratur überschauen, noch nicht studirt worden. Ueber die toxicologische Wirkungsweise des Leucins hingegen liegen Beobachtungen von Billroth[69]), Panum[70]) und Landois[58]), über diejenige des Tyrosins von Panum[70]) vor. Billroth und Panum konnten nach Leucininjectionen bei Thieren keine nachtheiligen Folgen constatiren, nur Billroth stellte eine leichte Temperaturerhöhung fest. Landois trug bei Kaninchen Leucin direct auf die Rinde des Grosshirns auf und konnte bei diesen Thieren in Folge der Leucinwirkung vorzüglich Muskelzittern und Speichelfluss feststellen. Einen derartigen Versuch Landois' wollen wir im Folgenden protokollarisch wiedergeben.

Gegen das Tyrosin verhalten sich die Thiere nach den Angaben Panum's vollständig indifferent. Panum stellte Injectionsversuche damit an.

Ueber die Einwirkung des Phenols auf das Centralnervensystem, die an Injectionsversuchen oder an Vergiftungsfällen studirt worden ist, fassen wir, ohne auf die einzelnen Arbeiten hier näher einzu-

gehen, das zusammen, was Binz[50]) über diesen Gegenstand sagt. Nach ihm führt eine grössere Gabe von Phenol unter Benommenheit des Sensoriums und Bewusstlosigkeit durch Lähmung des Athmungscentrums zum Tode. Zuweilen — aber keineswegs regelmässig — treten klonische Krämpfe dabei auf.

Es folgen nunmehr diejenigen Versuche, welche wir selbst über den Einfluss der Asparaginsäure, des Leucins, des Tyrosins und des Phenols auf das Centralnervensystem bei Fröschen, Ratten und Kaninchen angestellt haben.

## Experimente.

### 33. Versuch.

Frosch. Substanz: Asparaginsäure in concentrirter wässeriger Lösung.

Versuchsanordnung: wie bei Versuch No. 22.

Zeit: $4^{50}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 36.
« $4^{55}$. « « « « 30 « 36.
« $5^{00}$. Injection von 1 ccm Lösung unter die Rückenhaut.
« $5^{01}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 37.
« $5^{03}$. « « « « 30 « 37.
Mehrmaliges, krampfartiges Beugen und Strecken der Hinterextremitäten.
« $5^{07}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 36.
« $5^{25}$. « « « « 30 « 36.
« $5^{35}$. « « « « 30 « 32.
« $5^{40}$. « « « « 30 « 32.
« $5^{41}$. Injection von 1 ccm Lösung unter die Rückenhaut.
« $5^{15}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 30.
« $5^{46}$. Der Frosch schreit einige Male. Er sperrt das Maul öfters weit auf, wie um tief Luft zu holen. Die Athmung wird unregelmässig. Das Herz steht ca. 30 Secunden ganz still, die Vorhöfe sind dilatirt, der Ventrikel contrahirt. Die Vorhöfe fangen dann zuerst an, wieder zu schlagen, darauf folgt auch der Ventrikel mit schwachen Contractionen.
« $5^{50}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 30.
« $5^{52}$. « « « « 30 « 30.
Allmählich werden die Ventrikelpulsationen wieder ergiebiger.
« $5^{55}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 30.
« $5^{56}$. Einige Asparaginsäurekrystalle werden direct auf den Herzmuskel aufgetragen.
« $6^{00}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 30.
« $6^{21}$. « « « « 30 « 30.
« $6^{24}$. Injection von 1 ccm Lösung in die Peritonealhöhle.
« $6^{26}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 29.
« $6^{30}$. « « « « 30 « 29.

Der Versuch wird abgebrochen.

## 34. Versuch.

Frosch. Substanz: Asparaginsäure. Lösung wie beim Versuch No. 33.

Versuchsanordnung: Wie bei Versuch No. 22.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Zeit: $6^{00}$. | Zahl der Herzschläge in | 30 | Secunden: | 34. |
| « $6^{05}$. | « « « | « 30 | « | 36. |
| « $6^{07}$. | « « « | « 30 | « | 36. |
| « $6^{10}$. | Injection von 2 ccm Lösung unter die Rückenhaut und 1 ccm Lösung in die Peritonealhöhle. | | | |
| « $6^{11}$. | Zahl der Herzschläge in | 30 | Secunden: | 36. |
| | Die Ventrikelcontractionen werden weniger ergiebig. | | | |
| « $6^{12}$. | Zahl der Herzschläge in | 30 | Secunden: | 34. |
| | Die Ventrikelcontractionen sind sehr schwach. | | | |
| « $6^{13}$. | Zahl der Herzschläge in | 30 | Secunden: | 28. |
| « $6^{14}$. | « « « | « 30 | « | 24. |
| | Die Ventrikelcontractionen werden wieder ergiebiger. | | | |
| « $6^{15}$. | Zahl der Herzschläge in | 30 | Secunden: | 24. |
| « $6^{18}$. | « « « | « 30 | « | 22. |
| « $6^{20}$. | « « « | « 30 | « | 22. |
| « $6^{25}$. | « « « | « 30 | « | 22. |
| | Die Ventrikelcontractionen sind wieder fast so ergiebig wie am Beginn des Versuches. | | | |

Die Beobachtung wird abgebrochen.

## 35. Versuch.

Frosch. Substanz: Asparaginsäure in Lösung wie bei Versnch No. 33.

Um $4^{57}$ Uhr wird dem unversehrten Thiere 1 ccm der Lösung unter die Rückenhaut injicirt. Bis $6^{30}$ Uhr sitzt der Frosch meist ruhig da. Die Reflexerregbarkeit sinkt etwas und das Thier wird gleichgültig gegen die Lage seiner Glieder. Der Lidreflex ist leicht auslösbar. Ebenso kehrt das Thier. wenn man es auf den Rücken legt, sofort in die Bauchlage zurück. (Umkehrreflex.)

Um $6^{30}$ Uhr wird 1 ccm Lösung unter die Bauchhaut injicirt. In der Folge sinkt die Reflexerregbarkeit immer mehr und mehr; der Lidreflex wird sehr schwer auslösbar. $7^{00}$ Uhr wird die Beobachtung abgebrochen.

## 36. Versuch.

Kaninchen. Substanz: Asparaginsäure in Pulverform.

Versuchsanordnung: Wie bei Versuch No. 29.

Freilegung der linken Hemisphäre.

$5^{40}$ Uhr. Auftragen der Subtanz.

In der Folge sitzt das Thier meist ruhig da. Sonst wird Abnormes nicht beobachtet; in Sonderheit sind Krämpfe nie aufgetreten.

## 37. Versuch.

Frosch. Substanz: Mischung von Leucin und Tyrosin in wässeriger Lösung. ca. 5 ccm Lösung = 0,4 g Substanz.

Versuchsanordnung: Wie bei Versuch No. 22.

Zeit: $6^{25}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 20.
« $6^{28}$. « « « « 30 « 19.
« $6^{45}$. « « « « 30 « 18.
« $6^{47}$. « « « « 30 « 18.
« $6^{50}$. Injection von 1 ccm Lösung unter die Rückenhaut.
« $6^{51}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 20.
« $7^{00}$. « « « « 30 « 20.
« $7^{07}$. « « « « 30 « 20.
« $7^{10}$. « « « « 30 « 21.
« $7^{27}$. « « « « 30 « 21.
« $7^{50}$. « « « « 30 « 21.
« $7^{51}$. Einige Körnchen chemisch reinen Tyrosins werden in den Herzbeutel gebracht.
« $7^{52}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 19. Späterhin bleibt die Schlagfolge unverändert. Die Reflexe sind sämmtlich in normaler Weise auslösbar.

Der Versuch wird abgebrochen.

## 38. Versuch.

Weisse Ratte. Substanz: Mischung von Leucin und Tyrosin wie bei Versuch No. 37, nur in Pulverform.

Versuchsanordnung: Wie bei Versuch No. 4.

Freilegung der rechten Hemisphäre.

Auftragen der Substanz um $4^{00}$ Uhr. — Um $4^{20}$, $4^{35}$ und $4^{40}$ Uhr werden vereinzelte zuckende Bewegungen mit den Vorderextremitäten oder dem Kopfe beobachtet. — Im Uebrigen benimmt sich das Thier in normaler Weise, putzt sich, frisst von der angebotenen Nahrung etc. Um $6^{30}$ Uhr wird der Versuch abgebrochen.

Am folgenden Tage ist die Ratte vollkommen munter.

## 39. Versuch.

Frosch. Substanz: Leucin in stark concentrirter wässeriger Lösung.

Versuchsanordnung: Wie bei Versuch No. 22.

Zeit: $3^{50}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 38.
« $4^{06}$. « « « « 30 « 38.
« $4^{07}$. Injection von 1 ccm unter die Rückenhaut.
« $4^{09}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 38.
« $4^{20}$. « « « « 30 « 38.
« $4^{22}$. Durch Befreiungsversuche des Thieres werden Lungen und Herz aus dem Körper gepresst. Danach ist der Herzschlag etwas verlangsamt.

Zeit: $4^{25}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 30.
« $4^{27}$. « « « « 30 « 23.
« $4^{29}$. « « « « 30 « 22.
« $4^{33}$. « « « « 30 « 22.
« $4^{40}$. Abermalige Befreiungsversuche.
« $4^{41}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 25.
« $4^{42}$. Einige Tropfen Lösung werden in den Herzbeutel injicirt.
« $4^{43}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 22.
« $4^{45}$. « « « « 30 « 25.
« $4^{50}$. « « « « 30 « 24.
« $4^{59}$. « « « « 30 « 26.

Reflexe sämmtlich normal.

Der Versuch wird abgebrochen.

## 40. Versuch.

Frosch. Substanz: Leucin wie bei Versuch No. 49 in wässeriger Lösung.

Versuchsanordnung: Wie bei Versuch No. 22.

Zeit: $4^{30}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 22.
« $4^{37}$. « « « « 30 « 22.
« $4^{38}$. Injection von 1 ccm unter die Rückenhaut.
« $4^{40}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 22.
« $4^{56}$. « « « « 30 « 22.
Auftragen einiger Tropfen der Lösung auf das Herz nach Eröffnung des Herzbeutels.
« $4^{57}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 23.
« $4^{58}$. Befreiungsversuche des Thieres.
« $4^{59}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 27.
« $5^{00}$. « « « « 30 « 27.
« $5^{03}$. « « « « 30 « 26.
« $5^{07}$. « « « « 30 « 26.
« $5^{15}$. « « « « 30 « 26.

Reflexe sämmtlich normal.
Der Versuch wird abgebrochen.

## 41. Versuch.

Weisse Ratte. Substanz: Leucin in Pulverform.

Versuchsanordnung: Wie bei Versuch No. 4.

Freilegung der rechten Hemisphäre.

Zeit: $4^{50}$. Auftragen der Substanz.
« $4^{53}$. Mässiger Trismus.
« $4^{55}$. Das Thier setzt sich auf die Hinterbeine und reinigt sich mit den Vorderpfoten.
« $5^{00}$. Leichte convulsivische Bewegungen des Rumpfes. Zuckungen in der rechten Vorderpfote.

Zeit: $5^{05}$. Man fühlt mit der auf den Rücken des Thieres aufgelegten Hand ein in kurzen Intervallen auftretendes fibrilläres Zucken der Muskulatur.
« $5^{10}$. Starker Trismus. Derselbe hält mit Unterbrechungen bis $5^{30}$ Uhr an.

In der Folge tritt das Zittern der Rumpfmuskulatur nebst vereinzelten, krampfartigen Bewegungen in beiden Vorderpfoten noch mehrmals auf.

Um $6^{00}$ Uhr wird die Beobachtung abgebrochen.

Am folgenden Tage benimmt sich das Thier wie ein normales.

## 41a. Versuch.*)

Leucin links. Schwache Wirkung vorwiegend einseitig. Fröstelndes Zittern, Verschiebung der Rückenhaut, Speichelfluss.

Grosses graues Kaninchen. Es wird Leucin mit etwas Wasser zu einem dicken Brei angerührt, auf die linke Grosshirnoberfläche aufgetragen.

10 h. 55 m. Das Thier sitzt zunächst ruhig; es vermag sich jedoch auf Antrieb normal zu bewegen.

Das einzige Symptom ist eine leichte Bewegnng in den Masseteren, auf leisen Druck fühlbar, aber auch spontan, äusserlich durch die Haut hin sichtbar.

Die Erscheinung ist beiderseitig, jedoch rechts etwas stärker.

Vermehrte Lippenbewegung. In der Körpermuskulatur ein leicht fröstelndes Zittern. Das Thier zeigt eine entschieden vermehrte Reflexthätigkeit. auf Antrieb in spastischen Bewegungen sich kundgebend. Körperachse ist Nachmittags etwas nach rechts geneigt. In der Ruhe sinkt das Thier auf den Bauch und rechtshin.

Die Haut wird über dem Gesäss in auffälliger Weise wiederholt aufwärts zum Rücken gezogen.

Folgender Tag, 11 h. 5 m. Man beobachtete ein Fibriren der Masseteren ohne Druck, durch die Haut hindurch sichtbar und vermehrte Kaubewegungen. Deutlich treten einmal Zuckungen in der rechten Körperseite auf.

Neigung des Körpers nach rechtshin.

Bewegung der Haut über den Rücken wie früher aufwärts beobachtet.

Das Thier zeigt nach weiteren 2 Stunden Anfälle klonischer Zuckungen in der rechten Körperseite. Speichel läuft im Anfalle aus dem Maule, dabei vermehrte Kau- und Zungenbewegungen, Zähneknirschen.

## 42. Versuch.

Frosch. Substanz: Tyrosin in gesättigter wässeriger Lösung.

Versuchsanordnung: Wie bei Versuch No. 22.

Zeit: $4^{55}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 18.
« $5^{07}$. « « « « 30 « 19.

*) Landois, l. c., pag. 104.

Zeit: $5^{10}$. Injection von 1 ccm unter die Rückenhaut.
« $5^{12}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 19.
« $5^{15}$. « « « « 30 « 21.
« $5^{18}$. « « « « 30 « 21.
« $5^{27}$. « « « « 30 « 21.
« $5^{37}$. « « « « 30 « 20.
« $5^{59}$. « « « « 30 « 18.
« $6^{30}$. « « « « 30 « 16.
« $6^{39}$. Injection einiger Tropfen in den Herzbeutel.
« $6^{40}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 17.
« $6^{47}$. « « « « 30 « 17.
« $6^{55}$. « « « « 30 « 16.
« $7^{15}$. « « « « 30 « 16.
« $7^{40}$. « « « « 39 « 16.
Reflexe normal.
Beobachtung abgebrochen.

## 43. Versuch.

Frosch. Substanz: Tyrosin in Lösung wie bei Versuch No. 42.
Versuchsanordnung: Wie bei Versuch No. 22
Zeit: $4^{05}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 19.
« $4^{13}$. « « « « 30 « 18.
« $4^{14}$. Injection von 1 ccm Lösung unter die Rückenhaut.
« $4^{15}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 21.
« $4^{19}$. « « « « 30 « 21.
« $4^{21}$. « « « « 30 « 20.
« $4^{24}$. « « « « 30 « 20.
« $4^{28}$. « « « « 30 « 21.
« $5^{38}$. « « « « 30 « 20.
« $6^{00}$. « « « « 30 « 18.
« $6^{44}$. « « « « 30 « 18.
Injection einiger Tropfen Lösung in den Herzbeutel.
« $6^{46}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 15.
Das Thier macht Befreiungsversuche.
« $6^{48}$. Zahl der Herzschläge in 30 Secunden: 19.
« $6^{56}$. « « « « 30 « 18.
« $7^{15}$. « « « « 30 « 17.
« $7^{40}$. « « « « 30 « 17.
Reflexe normal. Die Beobachtung wird abgebrochen.

## 44. Versuch.

Weisse Ratte. Substanz: Tyrosin in Pulverform.
Versuchsanordnung: Wie bei Versuch No. 4.
Freilegung der rechten Hemisphäre.

Auftragen der Substanz um $4^{30}$ Uhr. — Das Thier zeigt bis $6^{00}$ Uhr nichts Abnormes. Am folgenden Tage beträgt es sich gleichfalls wie ein unversehrtes Thier.

## 45. Versuch.

Kaninchen. Substanz: Tyrosin in Pulverform.

Versuchsanordnung: Wie bei Versuch No. 29.

Freilegung der linken Hemisphäre.

$3^{40}$. Auftragen des Tyrosins auf die Rinde.

Bis $7^{00}$ Uhr bietet das Thier nichts Abnormes; ebenso am folgenden Tage.

## 46. Versuch.

Kaninchen. Substanz: Tyrosin in gesättigter wässeriger Lösung.

Versuchsanordnung: Das linke Schädeldach wird etwa in der Mitte trepanirt. Darauf spritzt man $^1/_4$ ccm der auf Körpertemperatur erwärmten gesättigten Tyrosinlösung subdural ein. Sodann wird die Haut über dem Trepanloch vernäht.

Zeit des Einspritzens: $6^{30}$ Uhr.

In der Folge lassen sich keine pathologischen Erscheinungen an dem Thiere nachweisen.

Am folgenden Tage ist es vollkommen munter.

## 47. Versuch.

Kaninchen. Substanz: Acidum carbolicum.

Versuchsanordnung: In Aethernarkose wird dem Thiere ein etwa Ein-Markstück grosses Feld in der Mitte der Oberfläche der linken Hemisphäre freigelegt.

Acidum carbolicum wird in Substanz auf die mit der Pia bedeckte Rinde aufgetragen.

Zeit: $4^{35}$. Auftragen der Substanz in ganz leichter Narkose. Vernähen der Hautwunde. Thier wird in Freiheit gesetzt und beobachtet.

« $4^{40}$. Klonische Zuckungen im linken Vorderbein, die sich während der ganzen folgenden Zeit bis $5^{40}$ Uhr in kürzeren oder längeren Intervallen wiederholen. Häufig gesellt sich dazu auch ein ausgesprochener Tremor in anderen Extremitäten. Manchmal ist der ganze Körper von heftigem Zittern befallen.

« $4^{45}$. Folgende eigenthümliche Beobachtung wird notirt: Wenn man einen leichten Druck — häufig genügt auch ein blosses Berühren — auf die Zehen des linken Vorderfusses ausübt, so zuckt das linke Vorderbein lebhaft. Diese Zuckungen steigern sich meist von selbst und gehen in ausgesprochene klonische Krämpfe über, die einige Zeit anhalten, um dann allmählich wieder abzuklingen.

« $4^{55}$. Dieselbe Erscheinung wird auch — allerdings in etwas geringerem Maasse — am rechten Vorderbein beobachtet.

« $5^{07}$. Die Muskeln der Hinterbeine erscheinen gleichfalls leichter reflectorisch erregbar, als bei normalen Controllthieren. Ueberhaupt sind alle diese Phänomene um so deutlicher in die Augen springend, wenn man gesunde Thiere zum Vergleich heranzieht.

Alle diese Symptome werden etwa bis $6^{00}$ Uhr beobachtet. Häufig macht es den Eindruck, als ob das Thier von den durch Berührung oder Druck ausgelösten Reflexbewegungen resp. Krämpfen in den Vorderextremitäten keine Notiz nähme.

Zeit: $6^{00}$. Die Beobachtung wird bis $7^{00}$ Uhr unterbrochen.

« $7^{00}$. Die oben beschriebenen Erscheinungen sind noch vorhanden, aber weniger deutlich ausgesprochen.

## 48. Versuch.

Kaninchen. Substanz: Acidum carbolicum.

Versuchsanordnung: Wie bei Versuch No. 47.

Freilegen der linken Hemisphäre.

Zeit: $5^{05}$. Auftragen der Substanz in ganz leichter Narkose.

« $5^{07}$. Zuckungen mit beiden Ohren und den Barthaaren. Dazu:

« $5^{08}$. Zuckungen in den Rumpfmuskeln. Heftiges Zittern der Masseteren. Dazu:

« $5^{09}$. Klonische Krämpfe in beiden Hinterextremitäten. Dazu:

« $5^{12}$. Klonische Krämpfe in der linken Vorderpfote. Danach folgen einige Secunden vollkommene Ruhe.

« $5^{13}$. Zeitweises Auftreten von Zuckungen in den Rückenmuskeln. Cornealreflex kaum auslösbar. Pupillen ziemlich weit.

« $5^{15}$. Zuckungen im linken Vorderbein. Lebhaftes Spielen der Zehen dieser Extremität.

« $5^{17}$. Starkes Zucken des rechten Ohres. Das linke Ohr zuckt weniger stark.

« $5^{20}$. Wenn man das Thier auf den Rücken legt, richtet es sich sofort wieder auf.

« $5^{21}$. Krampfhaftes Strecken der beiden Hinterbeine.

« $5^{22}$. Sprungbewegungen beider Hinterbeine. Dabei gleiten diese Extremitäten auf dem Boden hin und her.

« $5^{23}$. Zuckungen in der linken Schultermuskulatur.

« $5^{25}$. Cornealreflex beiderseits noch immer schwer auslösbar; rechts jedoch vielleicht ein wenig leichter als links.

« $5^{27}$. Heftige klonische Krämpfe im linken Arm.

« $5^{29}$. Zweimaliges Strecken und wieder Anziehen beider Vorderextremitäten.

« $5^{30}$. Zuckungen im rechten Ohr und in der linken Schulter.

« $5^{31}$. Mehrmaliges Strecken und Beugen des linken Hinterbeines.

« $5^{32}$. Krampffreies Stadium. Einige normale Locomotionsbewegungen. Gleich darauf fangen jedoch die Barthaare und beide Ohren wieder an zu zucken.

« $5^{35}$. Das auf den Rücken gelegte Thier richtet sich sofort wieder von selbst auf. (Umkehrreflex.)

« $5^{36}$. Allmähliches krampfartiges Strecken erst der linken, dann der rechten Vorderpfote.

« $5^{38}$. Zuckungen in den Muskeln um beide Augen.

« $5^{39}$. Klonische Krämpfe in der linken Vorderpfote.

Zeit: $5^{40}$. Cornealreflex noch immer schwer auslösbar; rechts leichter als links. Pupillen sehr weit. Allgemeine Körpersensibilität herabgesesetzt.
« $5^{41}$. Klonische Krämpfe in der linken Vorderpfote.
« $5^{42}$. Klonische Krämpfe in beiden Hinterbeinen.
« $5^{44}$. Zuckungen beider Ohre und in der Muskulatur um die Mundöffnung.
« $5^{45}$. Zuckungen in der gesammten Rumpfmuskulatur.
« $5^{53}$. Die Krämpfe werden seltener.
« $6^{00}$. Der Versuch wird abgebrochen.

Am folgenden Tage hat das Thier keine Krämpfe mehr.

## Versuchsergebnisse.

Wenn wir aus den im Vorstehenden mitgetheilten Versuchen zunächst diejenigen herausgreifen, bei denen der Einfluss der in Frage stehenden Körper auf das Herz studirt wurde, so müssen wir vor allen Dingen den leicht lähmenden Einfluss der Asparaginsäure hier hervorkehren. Das Tyrosin scheint im Gegensatz hierzu eine vorübergehende leichte Beschleunigung der Herzaction herbeizuführen. Die Wirkungsweise des Leucins konnte nicht mit Sicherheit festgestellt werden, da es uns aus äusseren Gründen nicht möglich war, bisher ausser den beiden mitgetheilten Versuehen (No. 39 und 40) die unter sich nicht gut übereinstimmen, weitere Experimente zur Klärung dieser Frage anzustellen.

Bei den Versuchen, die so angestellt wurden, dass man die Substanzen auf die freigelegte Rinde direct auftrug, stellte sich eine krampferregende Wirkung für das Leucin und das Phenol heraus. Ganz indifferent ist in dieser Hinsicht das Tyrosin.

Diese Beobachtung ist aus dem Grunde merkwürdig, als in dem Tyrosinmolecül der Phenolkern doch auch vorhanden ist, und man darum eigentlich eher eine dem Phenol verwandte toxikologische Wirksamkeit des Tyrosins hätte erwarten können.

Die Versuche mit der Asparaginsäure ergaben beim Auftragen der Säure auf die Rinde des Kaninchens ein negatives Resultat in Bezug auf eine krampferregende Wirkung dieser Substanz. Nach subcutaner Injection der Säure konnten beim Frosche leichte Krampfanfälle (Versuch 33), Athmungsstörungen (Versuch 33) und eine Herabsetzung der Reflexerregbarkeit (Verminderung der Sensibilität) (Versuch 35) festgestellt werden.

Die nervösen Symptome bei den Thieren nach Auftragen von Leucin oder Phenol auf die Rinde sind durchaus denen ähnlich, welche wir oben bei den entsprechend angeordneten Versuchen mit den Ammoniaksalzen geschildert haben. Ob nun bei der Entstehung der Cholämie auch thatsächlich eine Phenolvergiftung mit in Frage kommt, muss aus dem Grunde vor der Hand zweifelhaft erscheinen, weil dann doch auch eigentlich bei dieser Krankheit Carbolharn erwartet werden müsste.

Auf eine Beobachtung sei hier die Aufmerksamkeit des Lesers noch einmal ganz besonders hingelenkt, die allerdings weniger für die zu beantwortenden Fragen der vorliegenden Untersuchungen über Cholämie, als vielmehr für die Lehre von der Reflexepilepsie von Interesse ist.

Bei dem Versuche No. 47 gelang es durch Druck auf die Zehen der linken Vorderpfote eines Kaninchens, dessen linke Hemisphäre mit Phenol in kleiner Ausdehnung bestreut war, ausgesprochene klonische Krämpfe hervorzurufen.

Eine ähnliche Erscheinung beobachteten Koranyi und Tauszk[71]) bei Kaninchen, wenn sie auf die Hirnrinde Liebig's Fleischextract auftrugen.

Als Resultat dieser Untersuchungen über die Giftigkeit der von der Darmfäulniss herrührenden, resorbirten Körper, die von der Leber verändert werden, muss angesehen werden, dass, soweit unsere Kenntniss über diese Körper reicht, das Leucin und Phenol als krampferregend zu erachten sind und dass der Asparaginsäure gleichfalls, wenn auch zum Theil in etwas anderer Weise ein schädlicher Einfluss auf Herz und Nervensystem zusteht.

### c) Die Zerfallsproducte der Leberzellen selbst nebst allen den Körpern, welche den Zerfall unter Umständen bewirken können, als Ursache der Cholämie.

In dem vorhergehenden Abschnitt haben wir bereits darauf hingewiesen, dass bei der acuten gelben Leberatrophie Körper, wie das Leucin und Tyrosin auftreten, die sehr wahrscheinlich als die Folge eines ganz specifischen und eigenartigen Zerfalls der Drüsenzellen angesprochen werden müssen. Dass sich, wenigstens der eine dieser Körper, das Leucin nicht indifferent gegen das Nervensystem verhält, ist gleichfalls dargethan worden.

Nicht allein bei dieser einen Erkrankung: der acuten gelben Leberatrophie kommt es nun zu einem Zerfall von Lebergewebe. Wie wir in der Einleitung zeigten, tritt ein solcher Zerfall in mehr oder minder hochgradiger Art fast bei den meisten Leberaffectionen auf, jedenfalls überall da, wo ein Schwund von Lebergewebe beobachtet wird. Wo nun immer im Körper Gewebe abstirbt, werden die Zerfallsproducte der Zellleiber gewöhnlich resorbirt, sie gelangen in die Lymphe, in den Blutkreislauf. Diese Zerfallsproducte vermögen auf irgend eine Art toxische Wirkungen zu entfalten, sie vermögen, wenn sie dem Centralnervensystem zugeführt werden, hier Reiz- oder Lähmungserscheinungen unter Umständen zu erzeugen.

Durch einen solchen Einfluss von Zerfallsproducten der Körperzellen auf das Nervensystem hat man bekanntlich die Delirien, die Krämpfe, die Respirationsstörungen, wie die Störungen in der Herzaction nach ausgedehnten Verbrennungen zu erklären versucht. Bei einem raschen und ausgedehnten Zerfall der Leberzellen könnten die hier auftretenden Zerfallsproducte der Zellen möglicher Weise eine entsprechende schädliche Wirksamkeit auf die Nervensubstanz entfalten*).

Man wird jedoch dieses Moment zur Erklärung der Cholämie unserer Meinung nach nicht zu hoch anschlagen dürfen, und man wird anderseits es überhaupt nur dann heranziehen, wenn es sich um einen raschen und ausgedehnten Zerfall der Leber handelt.

Welche Körper in den Fällen, wo wir an eine derartige Entstehung der Cholämie denken dürfen, ausser dem Leucin und Tyrosin, die wir bei der acuten gelben Leberatrophie kennen lernten, und die im vorhergehenden Kapitel schon abgehandelt sind, möglicher Weise in Betracht kommen, ist eine offene und vorläufig auch noch nicht zu entscheidende Frage. Denn über die Einzelheiten der chemischen Vorgänge beim Zerfall der Zellen in diesen Fällen sind wir doch eigentlich kaum unterrichtet. Aber wir glauben anderseits, dass man eine Reihe der gerade bei der acuten Atrophie auftretenden abnormen Harnbestandtheile, neben dem Leucin und Tyrosin, als derartige Zerfallsproducte der Leber, wie auch der mitbetroffenen anderen Körperorgane ansehen darf.

---

*) In ähnlicher Weise erklärt Rindfleisch (Elemente der Pathologie, Leipzig 1883) die Cholämie. Nach ihm soll der resorbirte Detritus der Leberzellen zu einer Auflösung der Erythrocyten führen.

Wenn wir von den Zerfallsproducten der Leberzellen als Ursache der Cholämie reden, so liegt die Frage nach der Ursache dieses Zerfalls nahe, und es öffnet sich uns das Problem, ob die Cholämie und die Degeneration der Leber sich immer wie die Folge zur Ursache verhalten müssen, oder ob beide nicht auch gelegentlich als gleichzeitig und ebenmässig neben einander stehende Folgen einer Ursache angesehen werden dürfen. Hier kommen wahrscheinlich — wie wir aus dem weiteren Verlauf unserer Untersuchungen noch ersehen werden — die gallensauren Salze bei Gallenstauung in Betracht. Dann aber ist es ganz besonders das Bild der acuten Atrophie der Leber, bei dem Degeneration der Drüse und Cholämie so rasch aufeinander folgen, ja gleichzeitig sich zusammen zu entwickeln scheinen, dass man an eine in diesem Sinne gemeinsame Ursache denken könnte.

Die Ursachen der Degeneration der Leberzellen sind bei den verschiedenen Krankheiten verschieden. Es kommt hier einmal die Einwirkung von Substanzen in Frage, die, wie z. B. der Alkohol, überhaupt für die Gewebe des Körpers schädlich sind, gegen die aber das Lebergewebe unter Umständen eine ganz besondere Empfindlichkeit zeigen kann; es müssen hier dann ausserdem noch die Gallenbestandtheile mit ihrem deletären Einfluss auf die Leberzellen bei der Gallenstauung erwähnt werden, und es können schliesslich auch einmal irgend welche besonderen Darmtoxine und andere in den Körper eingeführte Gifte als die Urheber der Atrophie beschuldigt werden. Aber abgesehen von diesen chemischen Noxen, welche den Zerfall herbeiführen können, muss auch an eine Invasion von Mikroorganismen, eventuell vom Darme aus gedacht werden, die die Atrophie der Leber verursachen. Oder endlich es können diese Mikroorganismen auch ihrerseits wieder Toxine ausscheiden, welche dann, wie rein chemische Gifte, z. B. der Phosphor, den typischen Zerfall der Zellen herbeiführen.

Man sieht: es gibt der Möglichkeiten viele, welche die Degeneration des Leberparenchyms bewirken können. Und alle diese Körper, die hier in Frage kommen, vermögen, wenn sie in den Kreislauf gelangen, auch andere Organe zu treffen. So erklären sich nach Quincke die krankhaften Erscheinungen am Herzen, an der Niere etc. bei der acuten Atrophie der Leber. Aber ist es nicht denkbar, dass wir in eben diesen Giften auch die Erreger der Cholämie vor uns haben, genau so wie die Gallensäuren — wir werden das im folgenden Capitel eingehender kennen lernen — in gleicher Weise die Degene-

ration der Leberzellen, wie auch eine Intoxication des Nervensytems herbeizuführen im Stande sind. Aber dennoch besteht ein Unterschied, der es nicht gleichgültig erscheinen lässt, ob im einen Falle Gallenbestandtheile, im anderen irgend welche sonstigen Schädlichkeiten gleichzeitig Leberdegeneration und Intoxication der nervösen Centralorgane, die zur Cholämie führen soll, hervorrufen. Bringen die Gallenbestandtheile diese beiden Erscheinungen zu Stande, so bleibt doch hier immer die Cholämie eine Folge der gestörten Leberfunction, zu der im weitesten Sinne auch die regelrechte Entleerung der bereiteten Galle in den Darm gehört. Und wenn wir den Begriff der „Cholämie“ so fassen, dass die Nervensymptome eine Folge der Störung der Leberfunction sind, dann muss es fraglich erscheinen, ob man das an nervösen Symptomen wird „Cholämie“ nennen dürfen, was nicht in diesem ursächlichen Zusammenhange mit der Leberaffection steht, sondern was zu beziehen ist auf eine Allgemein-Infection oder -Intoxication, bei der neben der Leber vorzüglich das Nervensystem in Mitleidenschaft gezogen wird.

## II. Die Rückstauung der Galle als Ursache der Cholämie.

In dem historischen Ueberblick, welchen wir zu Beginn dieser Untersuchungen über die Theorien gegeben haben, die im Laufe der Zeit über die Entstehungsweise der Cholämie aufgestellt wurden, haben wir eingehend der Anschauung gedacht, dass die Cholämie durch eine Vergiftung der Nervencentren mit Bestandtheilen der fertigen Galle, insbesondere mit den Gallensäuren, resp. deren Salzen entstehe. Zahlreich sind die Versuche, die mit der Galle und den gallensauren Salzen angestellt wurden. Seit Alters her ist der Galle bei diesen Krankheitserscheinungen eine ursächliche Bedeutung zugeschrieben worden und die bedeutendsten Forscher, unter ihnen an erster Stelle v. Leyden haben diese Anschauung getheilt und sie experimentell zu begründen versucht.

Die leichteren cholämischen Symptome, die Verlangsamung des Herzschlags, die Herabsetzung des Blutdrucks, die allgemeine Mattigkeit u. s. w. liessen sich durch Injection von Lösungen der gallensauren Salze, wie der Galle selbst in den Blutkreislauf bei Thieren in schlagender Weise künstlich hervorrufen. Die schwereren Symptome, der eigentliche cholämische Anfall mit seinen Krämpfen und

Convulsionen, seinen Tobsuchtsparoxysmen, seinen tiefen Respirationsstörungen, seinen somnolenten und comatösen Zuständen, konnte jedoch durch alle diese Injectionsversuche zum Theil gar nicht, zum Theil nur in höchst unvollkommener Weise beim Thiere wieder erzeugt werden. Nur wenn die Injection dieser Körper — was meist nicht geschah — in die Carotis gegen das Gehirn hin vorgenommen wurde, dann sahen einzelne Autoren auch gelegentlich Krämpfe und Störungen in der Athmung auftreten. Diese Reizerscheinungen von Seiten des Centralnervensystems sind jedoch in den meisten Fällen ein zu wesentlicher Bestandtheil des cholämischen Anfalls, als dass sie beim Thierexperiment, das die Pathogenese der Cholämie erläutern soll, vermisst werden dürften. Auf die Art, wie die Autoren bisher die Galle oder deren Salze beim Thier zu dem oben angegebenen Zweck angewandt hatten, schien es überhaupt nicht oder nur mangelhaft möglich zu sein, jene Reizerscheinungen zu erhalten. Aus diesem Grunde stellten wir uns die Aufgabe, durch eine andere Versuchsanordnung zu dem gewünschten Ziele zu gelangen.

Das Resultat unserer diesbezüglichen Versuche haben wir in bündiger Form bereits am 29. März 1897 der Academie der Wissenschaften in Paris vorgelegt.

Die deutsche Uebersetzung dieses Academieberichtes wurde in der Münchener medicinischen Wochenschrift 1897, No. 21 veröffentlicht.

Auf die französische Publication griffen wir dann später noch einmal in der Arbeit: Zur vergleichenden Physiologie des Grosshirns, Pflüger's Archiv, Bd. 72, zurück, die im Sommer 1898 erschien.

Bei diesen Versuchen trugen wir glycochol- oder taurocholsaures Natrium, oder eingedickte Ochsengalle in Substanz direct auf die Rinde von Hunden, Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten auf. Der Erfolg, der bei den verschiedenen Thieren etwas verschieden ist, wurde in den beiden erstgenannten Publicationen eingehend beleuchtet.

Ein und ein halbes Jahr nach unserer ersten Veröffentlichung haben Biedl und Kraus[72]) im Centralblatt für innere Medicin (No. 47, 26. November 1898) eine Arbeit „Ueber eine bisher unbekannte toxische Wirkung der Gallensäuren auf das Centralnervensystem“ zum Abdruck gebracht. Die Verfasser injicirten geringe Mengen von taurochol- oder glycocholsaurem Natrium oder von verdünnter Galle Hunden, Katzen, Kaninchen und

Mäusen subdural. Die Resultate dieser Versuche werden in der genannten Arbeit summarisch zusammengefasst. Sie stimmen vollständig mit den Resultaten unserer Versuche, wie sie in dem Academiebericht und in der Münchener medicinischen Wochenschrift veröffentlicht sind, überein. Es ist selbstverständlich, dass uns eine Bestätigung unserer Erfahrungen höchst willkommen sein musste. Wenn aber die Verfasser ihre Arbeit: „Ueber eine bisher unbekannte toxische Wirkung etc.“ betiteln, so müssen wir dem mit aller Entschiedenheit entgegentreten, weil diese Wirkung doch thatsächlich schon $1^1/_2$ Jahre vorher, wie aus unseren damals publicirten Experimenten zur Genüge hervorgeht, bekannt war, soweit nicht schon die Versuche von v. Leyden bereits viel früher darauf hingewiesen haben.

Damit wollen wir nicht leugnen, dass die Arbeit von Biedl und Kraus nicht auch Neues uns gebracht hätte. Bemerkenswerth ist unter anderem ganz besonders die Erfahrung dieser Forscher, dass schon ganz geringe Mengen von Galle oder gallensauren Salzen bei der Versuchsanordnung der Verfasser genügen, die Nervensymptome hervorzurufen.

Unsere Experimente sollen im Folgenden protocollarisch wiedergegeben werden. Der Grund, warum wir nach den vorläufigen Mittheilungen so lange mit der ausführlichen Publication dieser Versuche warteten, war durch äussere Verhältnisse gegeben.

Neben den Gallensäuren wurden von den Autoren, wie aus unserer historischen Uebersicht erhellt, unter den Bestandtheilen der fertigen Galle auch die Gallenfarbstoffe und neben ihnen nach dem Vorgange Flint's das Cholesterin als Urheber der Cholämie angeschuldigt. Für die Giftigkeit der Farbstoffe, speciell des Bilirubins sprechen die Arbeiten von Bouchard[35]), Prevost und Binet[73]), Pflaesterer[74]) und Lugli[41]), während Rywosch[36]) für die relative Unschädlichkeit dieser Körper plaidirt.

Bouchard stützt seine Ansicht durch Versuche, bei denen er fand, dass die mit Thierkohle entfärbte Galle ihre Hauptgiftigkeit eingebüsst habe. Ferner sah er Kaninchen nach intravenöser Injection von 0,06 g Bilirubin sterben.

Prevost und Binet geben an, dass das Bilirubin giftiger als die Gallensäuren sei.

Pflaesterer beobachtete beim Frosch nach subcutaner Injection von 0,01—0,04 g Bilirubin: forcirte Athmung, dann Unruhe

und Apathie. Am folgenden Tage nach der Injection starben die Thiere. Es konnte ferner an den Versuchsobjecten eine Herabsetzung der Sensibilität und der Reflexerregbarkeit festgestellt werden.

Bei Kaninchen waren die Experimente ohne Erfolg.

Pflaesterer arbeitete mit Bilirubin in $Na_2CO_3$-Lösung.

Rywosch sucht nachzuweisen, dass die bei den Versuchen mit Bilirubin erzielten Vergiftungssymptome auf das zu der Lösung des Farbstoffes verwandte überschüssige Alkali zurückzuführen seien.

Weil die Gallenfarbstoffe nicht in reinem Wasser unbedingt löslich sind, mussten wir dieselben von unseren Versuchen ausschliessen. Ueberdies sind die Experimente, welche über sie vorliegen, nicht sehr ermuthigend in ihnen gerade Urheber der Cholämie zu suchen, zumal die jüngsten Beobachtungen von Pflaesterer bei höheren Thieren eine Unschädlichkeit dieser Stoffe für den Körper dargethan zu haben scheinen.

Die Lehre, welche die Cholämie als eine Cholesterämie ausgibt, können wir gleichfalls hier kurz abhandeln.

Dass nach Verlegung des Gallenabflusses in den Darm der Cholesteringehalt des Blutes, wie aus den eingangs erwähnten Versuchen Flint's hervorgeht, zunimmt, beweist nicht, dass darum die Cholämie als eine Cholesterinintoxication angesehen werden muss. Erst wäre die Giftigkeit des Cholesterins naturgemäss darzuthun. Flint selbst gibt zu, diesen Beweis, wegen der Unlöslichkeit des Cholesterins nicht führen zu können. Wenn man nun, wie es Pagès that, das Cholesterin in Amygdalinseifenlösung mit Aether, oder wie Müller, gar das Cholesterin in Emulsion Thieren einspritzt, so ist es klar, dass man dann niemals mit Sicherheit sagen kann, was von den beobachteten Wirkungen auf Kosten der Zusätze zum Cholesterin, oder der Vereinigung dieser mit dem Cholesterin oder endlich auf Kosten der Emulsion — indem hier die Cholesterinflocken rein mechanisch wie Fremdkörper im Kreislauf wirken können — zu setzten ist, und was dem Cholesterin als solchem zukommt.

Auf Grund aller dieser Erwägungen beschränkten wir uns auf das Studium des Einflusses der Galle als solcher, wie der beiden gallensauren Natronsalze auf das centrale Nervensystem.

---

# Experimente.

## 49. Versuch.

Weisse Ratte. Substanz: Ochsengalle, die zu einem dünnflüssigen Brei eingedampft ist.

Versuchsanordnung: wie bei Versuch No. 4.

Freilegung der rechten Hemisphäre. Die Rinde wird mit der Galle bestrichen.

Zeit: $3^{45}$. Auftragen der Galle auf die Rinde.
« $3^{58}$. Trismus, der bis $4^{02}$ mit kurzen Unterbrechungen anhält.
« $4^{03}$. Die Ratte reinigt sich und macht »Männchen«.
« $4^{10}$. } Abermaliges Auftragen von Galle.
« $4^{16}$. }
« $4^{20}$. Reinigen, wie $4^{03}$.
« $4^{22}$. Kreisbewegung nach rechts.
« $4^{27}$. Trismus.
« $4^{32}$. Heftiges Zittern der linken Schnurrbarthaare.
« $4^{49}$. Auftragen von Galle.
« $4^{50}$. Trismus. Das Thier fällt auf die Seite; tonische und klonische Krämpfe in allen Extremitäten, die etwa 30 Secunden anhalten.
« $4^{58}$. Zeitweise heftiger Trismus.
« $5^{00}$. Convulsionen über den ganzen Körper.
« $5^{01}$. Heftige Krämpfe in der linken Vorderpfote. In der Folge wechseln allgemeine Convulsionen, Trismus und isolirte Krämpfe in der linken Vorderpfote mit einander ab.
« $5^{13}$. Das Thier wird getödtet.

## 50. Versuch.

Weisse Ratte. Substanz: Ochsengalle wie bei Versuch No. 49.

Versuchsanordnung: wie bei Versuch No. 49.

Freilegung der rechten Hemisphäre.

Zeit: $10^{25}$. Auftragen der Substanz.
« $10^{35}$. Ratte macht »Männchen« und reinigt sich.
« $10^{36}$. Zuckungen in den beiderseitigen Schnurrbarthaaren.
« $10^{37}$. Convulsionen über den ganzen Körper. Dann ruckweises Aufrichten auf die Hinterbeine und Umschlagen nach hinten. Dann Ruhepause.
« $10^{40}$. Ruckweises Aufrichten des Körpers auf die Hinterbeine. Dabei klonische Krämpfe in den beiden Vorderpfoten. Umschlagen nach hinten oder auf die Seite. Das alles folgt dreimal hintereinander. Dann Ruhe.
« $10^{42}$. Convulsionen der Rumpf- und Nackenmuskulatur; klonische Zuckungen in den Vorderextremitäten. Speichelfluss. Trismus.
« $10^{44}$. Aufrichten und Umschlagen wie $10^{40}$.
« $10^{45}$. Die Ratte galoppirt wie wüthend herum. Manchmal springt sie dabei hoch in die Höhe, fällt dann zu Boden und liegt längere Zeit absolut ruhig und vollkommen steif da. Die

Extremitäten sind dann sämmtlich dicht an den Körper angezogen. Plötzlich springt sie wieder auf, um von Neuem den Galopp aufzunehmen. $10^{49}$ Ruhe.

Zeit: $10^{50}$. Zuckungen in allen Extremitäten, besonders in der rechten Vorderpfote. Einmaliges ruckweises Aufrichten des Körpers, wie $10^{40}$. Trismus. Dann Ruhe.

« $10^{52}$. Zuckungen in der linken Vorderpfote. Starker Speichelfluss.

« $10^{53}$. Das Thier sitzt aufgerichtet auf dem Gesäss. Convulsionen im Nacken und in den Vorderpfoten.

« $10^{55}$. Krämpfe im Arm und Nacken.

« $10^{56}$. Klonische und tonische Krämpfe in allen Extremitäten. Starke Salivation.

« $10^{56}$—$11^{40}$. Anfall mit seltenen kurzen Unterbrechungen. Fortwährendes Zucken der Schnurrbarthaare, Trismus, Speichelfluss. Während dieser ganzen Zeit richtet sich das Thier ruckweise auf die Hinterbeine auf, dabei schlagen die Vorderpfoten heftig hin und her; dann fällt das Thier um und beginnt von Neuem sich aufzurichten. Dabei treten in allen möglichen Muskelgruppen noch isolirte Krämpfe auf. — Das Thier reagirt auf keine Reize mehr, die Athmung ist unregelmässig.

« $11^{40}$. Beobachtung abgebrochen.

« $1^{30}$. Das Thier wird todt aufgefunden.

## 51. Versuch.

Meerschweinchen. Substanz: Ochsengalle, wie bei Versuch No. 49.

Versuchsanordnung: In Aethernarkose Eröffnung des linken Schädeldaches in seiner Mitte im Umfange eines Zwei-Markstückes. Freilegung der Rinde.

Zeit: $3^{45}$. Auftragen der Galle und Vernähen der Kopfhaut.

« $3^{55}$. Zuckungen mit dem Kopf.

« $3^{58}$. Zuckungen in der Rumpfmuskulatur.

« $4^{00}$—$4^{10}$. Zuckungen mit dem Kopf und Rumpfe.

« $4^{12}$. Erneutes Auftragen von Galle.

« $4^{15}$. Langsames Beugen und Strecken der linken Extremitäten.

« $4^{20}$. « « « « des linken Vorderbeines.

« $4^{25}$. « « « « « « Hinterbeines.

« $4^{26}$. « « « « « « Vorderbeines.

« $4^{27}$. Zuckungen der linken Schnurrbarthaare.

« $4^{29}$. }
« $4^{33}$. } Trismus.

« $4^{37}$. Zuckungen in der Rumpfmuskulatur und im linken Vorderbein.

« $4^{40}$. Auftragen einer neuen Dosis Galle.

« $4^{42}$. Beugen und Strecken des linken Vorderbeines und Zuckungen in den Rumpfmuskeln.

« $4^{43}$. Zittern der linken Schnurrbarthaare.

« $4^{44}$. Zucken des linken Ohres.

Zeit: $4^{47}$. Convulsionen über den ganzen Körper.
« $4^{50}$. Aufschlagen mit der linken Vorderpfote auf den Erdboden in regelmässigen kurzen Zwischenräumen.
« $4^{55}$. Blitzartige Zuckungen in den Gesichtsmuskeln. Verzerrung des Gesichts. Zucken des linken Augenlides.
« $4^{56}$. Krampfhaftes Heben und Senken des linken Hinterbeines.
« $5^{00}$. Zuckungen in der Oberlippe. Heben des krampfhaft gestreckten linken Vorderbeines nach vorne bis zur Schulterhöhe und ruckweises Auf- und Abwärtsbewegen.
« $5^{03}$. Beugen und Strecken des linken Hinterbeines.
« $5^{04}$. « « « « « Vorderbeines.
« $5^{05}$. Convulsionen über den ganzen Körper.
Beobachtung unterbrochen.
« $6^{00}$. Zuckungen in der Nackenmuskulatur. Ruckweises Auf- und Abwärtsbewegen des Kopfes. Zucken beider Augenlider.
« $6^{01}$. Trismus. Zurücklegen des Kopfes in den Nacken. Beugen und Strecken des linken Vorderbeines. Krampfhaftes Ausstrecken des rechten Vorderbeines.
« $6^{05}$. Heftiger Trismus. Dann Anfall wie $6^{01}$.
Beobachtung unterbrochen.
« $6^{35}$. Das Thier richtet sich ruckweise auf die Hinterbeine auf; beide Vorderextremitäten schlagen dabei heftig hin und her; desgleichen der Kopf. Dann fällt das Thier um und liegt einige Augenblicke ruhig auf der Seite. — Die Sensibilität ist am ganzen Körper stark herabgesetzt.
« $6^{40}$. Strecken und Beugen der linken Hinterpfote.
« $6^{55}$. Plötzlich auftretender, sehr heftiger Speichelfluss. Torsion des ganzen Rumpfes. Klonische Krämpfe in den rechten Extremitäten, krampfhaftes Strecken der linken Gliedmaassen. Darauf springt das Thier plötzlich auf und stürmt wie wahnsinnig durchs Zimmer, fällt dann auf die Seite und hat heftige klonische Krämpfe in allen Extremitäten. Trismus. Torsion des Halses nach links.
« $7^{00}$. Der Speichelfluss nimmt zu. Kreisbewegung nach links.
« $7^{03}$. Kopfdrehung nach links. Dann Rückwärtslegen des Kopfes.
« $7^{04}$. Rollbewegungen um die Längsaxe des Körpers auf dem Boden durch das ganze Zimmer.
« $7^{05}$. Speichelfluss wird immer stärker. Reitbahnbewegung nach links sprungweise.
« $7^{09}$. Klonische Krämpfe im linken Hinterbein.
Beobachtung unterbrochen.
« $8^{15}$—$8^{20}$. Krampffrei. Kein Speichelfluss.
Beobachtung unterbrochen.
« $8^{55}$. Krampffrei.
« $9^{05}$. Kurzer Anfall von Trismus und Krampf der Rumpfmuskeln.
« $9^{08}$. Kreisbewegung um den After als Mittelpunkt nach links. Zuckungen in beiden Vorderextremitäten.

Zeit: $9^{15}$. Das Thier liegt auf der rechten Seite. Beide Extremitäten der rechten Seite sind krampfhaft gestreckt. Die linken Extremitäten kreuzen die rechten. Die linken werden fortwährend angezogen und wieder ausgestreckt. In Folge dessen drehen sie das Thier um seinen After als Kreismittelpunkt nach rechts. Trismus. Das Thier reagirt auf keine Reize.

« $9^{30}$. Klonische Krämpfe im linken Vorderbein.

« $9^{35}$. « « « rechten «

« $9^{39}$. Der ganze Anfall von $9^{15}$ wiederholt sich.

« $9^{46}$. Trismus. Torsion des Halses nach rechts.

« $9^{46}$—$10^{15}$. Von Zeit zu Zeit kurzdauernde Krampfanfälle, sei es in den Extremitäten, sei es in der Hals- oder Rumpfmuskulatur. Trismus.

« $10^{27}$. Biegung des Rumpfes derart, dass die Wirbelsäule einen nach rechts offenen Bogen bildet.

« $10^{20}$. Anfall wie $9^{15}$. Trismus.
Beobachtung abgebrochen.

Am folgenden Morgen wird das Thier um $8^{00}$ Uhr todt vorgefunden.

## 52. Versuch.

Hund. Substanz: Ochsengalle wie bei Versuch No. 49.

Versuchsanordnung: In Narcose (Chloralhydrat) wird eine etwa Zwei-Markstück grosse Parthie dicht hinter der motorischen Zone der linken Grosshirnhemisphäre unter Spaltung der Dura freigelegt. Nach dem Erwachen aus der Narcose wird diese Gehirnstelle mit der Ochsengalle bestrichen und die Haut darüber etwas vernäht.

Zeit: $9^{45}$. Auftragen der Galle.

« $9^{59}$. Rechtes Hinterbein wird krampfhaft gestreckt. Das linke Hinterbein und beide Vorderbeine werden stark angezogen gehalten.

« $10^{10}$. Klonische Krämpfe in allen Extremitäten. Der Hund liegt auf der Seite

« $10^{14}$. Convulsionen über den ganzen Körper.

« $10^{20}$. Das Thier reagirt auf Reize verschiedenster Art. Es urinirt.

« $10^{24}$. Streckkrampf des rechten Hinterbeines. Dann Zuckungen in allen Gliedmaassen.

« $10^{25}$. Allgemeine Convulsionen.

« $10^{27}$. In beiden Vorderbeinen tonische, in den Hinterbeinen klonische Krämpfe.

« $10^{28}$—$10^{30}$. Krampffrei. Locomotion. Reagirt auf Reize.

« $10^{30}$. Allgemeine Convulsionen. Dann krampffrei.

« $10^{40}$. Klonische Zuckungen in allen Extremitäten. Trismus.

« $10^{44}$. Plötzlich auftretender starker Speichelfluss. Trismus.

« $10^{50}$—$11^{24}$. Fast ununterbrochene Convulsionen. Das Thier reagirt auf keine Reize mehr. Es liegt auf der linken Seite. Die Pupillen sind weit. Fortwährend heftiger Speichelfluss. Der

Schwanz ist energisch nach links eingerollt. Die Extremitäten zeigen tonische und klonische Krämpfe in stärkstem Maasse.

Zeit: $11^{24}$. Das Thier wird durch einen Stich in die Medulla oblongata getödtet.

## 53. Versuch.

Meerschweinchen. Substanz: Ochsengalle wie bei Versuch No. 49.

Versuchsanordnung: In Aethernarcose wird dem Thiere das obere Brustmark freigelegt und die Galle direct auf das Mark aufgetragen.

Zeit: $11^{16}$. Erste Dosis Galle.
« $11^{45}$. Tetanus in der linken Hals- und Brustmuskulatur, der sich um $11^{50}$, $11^{53}$ und $11^{55}$ wiederholt.
« $11^{56}$. Streckkrampf im linken Vorderbein.
« $11^{57}$. Fibrilläre Zuckungen in den beiderseitigen Schulter- und Oberarmmuskeln.
« $12^{02}$. Zweite Dosis Galle wird aufgetragen.
« $12^{10}$—$12^{15}$. Anfallsweises Zittern der Wangen-, Kiefer-, und Schultermuskeln beiderseits.
« $12^{20}$. Zittern in der linken Hals- und Schultermuskulatur und Krampf im rechten Arm.
« $12^{40}$. Beobachtung unterbrochen.
« $1^{35}$—$1^{50}$. Krampffrei. Beobachtung abgebrochen.

Am Abend des folgenden Tages wird das Thier todt aufgefunden.

## 54. Versuch.

Meerschweinchen. Substanz: Frische Galle aus der Fistel eines Hundes.

Versuchsanordnung: Ein mit dieser Galle getränkter Wattetampon wird auf die freigelegte Rinde (Mitte) der linken Hemisphäre aufgetragen.

Zeit: $10^{33}$. Auftragen der Galle.
« $10^{35}$—$10^{40}$. Anfallsweise heftiges Zittern des ganzen Körpers. Trismus.
« $10^{41}$. Das Thier macht »Männchen« und putzt sich.
« $10^{42}$. Reitbahnbewegungen nach rechts.
« $10^{47}$. Anfallsweise Zittern über den ganzen Körper. Trismus.
« $10^{52}$. Der Wattetampon wird von Neuem mit frischer Hundegalle getränkt.
« $10^{55}$—$11^{00}$. Wie $10^{47}$ Uhr.
« $11^{02}$. Kreisbewegung um den After als Kreismittelpunkt nach rechts.
« $11^{06}$. Zittern über den ganzen Körper. Starker Trismus.
« $11^{17}$. Erneutes Auftragen von Galle.
« $11^{24}$. Blitzartige Zuckungen über den ganzen Körper.
« $11^{26}$. Krümmung der Wirbelsäule nach rechts. Reitbahnbewegung nach rechts.

Zeit: $11^{30}$. Gesichts- und Gehörsinn noch vorhanden, ebenso Schmerzempfindung.

« $11^{40}$. Kreisbewegung wie $11^{02}$ Uhr nach rechts.

« $11^{43}$. Neue Dosis Galle.

« $11^{44}$. Trismus. Klonische Krämpfe im linken Hinterbein.

« $11^{50}$. Beobachtung unterbrochen.

« $1^{45}$. Die Beobachtung wird wieder aufgenommen. Bis $3^{53}$ Uhr zeigt das Thier ausser mehrmaliger Kreis- resp. Reitbahnbewegung nach rechts und zwei Mal auftretender krampfhafter Verbiegung des Halses keine Besonderheiten. Das Thier wird noch drei Tage am Leben erhalten. Reizerscheinungen sind nicht mehr beobachtet worden. Es wird dann getödtet.

## 55. Versuch.

Weisse Ratte. Substanz: Eingedickte Hundegalle. Dieselbe Concentration wie die Ochsengalle beim Versuch No. 49.

Versuchsanordnung: Eröffnung des rechten Schädeldaches in Aethernarcose. Freilegung eines Fünfzig-Pfennigstück grossen Theiles der Rinde in der Mitte.

Zeit: $10^{35}$. Auftragen der Substanz ausser Narcose.

« $10^{40}$. Das Thier macht »Männchen« und reinigt sich.

« $10^{50}$. Das Thier sitzt stumpfsinnig da. Kneifen in den Schwanz wird mit Schreien und Fluchtversuch beantwortet.

« $11^{02}$. Starkes Kneifen, wie starke faradische Reizung des Schwanzes, wie der Pfoten wird nicht mehr durch Schreien und nur in seltenen Fällen durch schwachen Fluchtversuch beantwortet.

« $11^{04}$. Schwache Zuckungen in beiden Armen. Das Thier richtet sich etwas auf die Hinterbeine auf.

« $11^{06}$. Zwangsbewegungen beider Augäpfel.

« $11^{08}$. Zwangsbewegungen der Augäpfel und klonische Zuckungen im rechten Arm.

« $11^{11}$. Ruckweises Aufrichten auf die Hinterbeine; dabei klonische Krämpfe in den Armen. Dann Umschlagen des Thieres nach hinten. Speichelfluss.

« $11^{13}$—$11^{15}$. Zuckungen der Augäpfel und des Kopfes. Blinzeln. Speichelfluss nimmt zu. Klonische Krämpfe im rechten Arm. Tonischer Krampf im rechten Hinterbein. Starke Verbiegung der Wirbelsäule nach links. Von da ab treten mit kurzen Unterbrechungen Convulsionen über das ganze Thier auf. Die Extremitäten zeigen abwechselnd bald tonische, bald klonische Krämpfe. Der Speichelfluss ist sehr heftig geworden. Die Schmerzempfindung scheint ganz aufgehoben, ebenso der Gesichts- und Gehörssinn.

« $11^{50}$. Die Krämpfe lassen nach, die Sensibilität wird allenthalben besser. Das Thier reagirt wieder auf Gesichts- und Gehörreize. Beobachtung unterbrochen.

Zeit: $3^{00}$. Das Thier ist krampffrei. Es sitzt stumpfsinnig mit geschlossenen Augen da. Gegen $5^{00}$ Uhr wird es wieder lebhafter.

Vier Tage nach dem Versuch lebt das Thier noch und zeigt keine Reizerscheinungen mehr. Es wird dann künstlich getödtet.

## 56. Versuch.

Kaninchen. Substanz: Natrium glycocholicum.

Versuchsanordnung: Freilegung eines Ein-Markstück grossen Theiles in der Mitte der Oberfläche der rechten Hemisphäre in Aethernarkose.

Zeit: $3^{10}$. Auftragen der Substanz ausser Narkose.
« $3^{20}$. Trismus. Klonische Krämpfe im rechten Arm.
« $3^{26}$. Klonische Krämpfe im rechten Arm.
« $3^{32}$. Uhrzeigerbewegung nach links.
« $3^{35}$. Klonische Krämpfe im rechten Arm. In der Folge fast ununterbrochener Trismus.
« $3^{37}$. Mehrmaliges, ruckweises Aufrichten auf die Hinterbeine und Umschlagen nach hinten.
« $3^{40}$. Tonischer Krampf im rechten Arm.
« $3^{41}$. Wie $3^{37}$.
« $3^{45}$. Uhrzeigerbewegnng nach links.
« $3^{47}$. Klonische Krämpfe in beiden Armen.
« $3^{49}$. Streckkrampf im rechten Arm.
« $3^{53}$—$4^{00}$. Fortwährendes ruckweises Aufrichten auf die Hinterbeine und Umschlagen nach hinten.
« $4^{07}$. Erst tonische, dann klonische Krämpfe im rechten Arm.
« $4^{09}$. Zeigerbewegung nach links.
« $4^{10}$. Wie $2^{37}$.
« $4^{12}$—$4^{17}$. Der Trismus wird geringer und setzt häufig längere Zeit aus.
« $4^{18}$. Tonischer Krampf im rechten Arm.
« $4^{20}$. Aufrichten auf die Hinterbeine und Umschlagen. In der Folge lassen die Reizerscheinungen nach. Mitunter treten noch Zwangsbewegungen, wie Verkrümmung der Wirbelsäule, Zurücklegen des Kopfes in den Nacken, Aufrichten auf die Hinterbeine und Umschlagen etc. auf. Die verschiedenen Extremitäten werden mitunter von tonischen und klonischen Krämpfen befallen.
« $5^{00}$. Das Thier ist fast ganz krampffrei. Es sitzt stumpfsinnig da und reagirt schlecht auf äussere Reize. Beobachtung abgebrochen.

Am folgenden Tag lebt das Thier noch. Es ist krampffrei, hält jedoch den Kopf leicht nach links geneigt und dreht nach links.

## 57. Versuch.

Katze. Substanz: Natrium glycocholium.

Versuchsanordnung: Freilegung in Aethernarkose eines ca. Ein-Markstück grossen Theiles der rechten Hemisphäre in der Gegend der Mitte der Parietalwindungen.

Zeit: $10^{36}$. Auftragen der Substanz in leichter Narkose. Vernähen der Kopfhaut.

« $10^{55}$. Man beobachtet ein mehrmaliges, blitzartig auftretendes Flimmern über den ganzen Körper des aus der Narkose erwachten Thieres. Das Flimmern wird nach und nach intensiver und länger anhaltend und artet schliesslich zu einem dem Schüttelfrost ähnlichen heftigen Zittern aus.

« $10^{58}$. Tonische und klonische Krämpfe in beiden linken Extremitäten.

« $10^{59}$. Krampfhaftes Anziehen der linken Hinterpfote und ebensolches Ausstrecken der linken Vorderpfote.

« $11^{00}$. Convulsionen über den ganzen Körper.

« $11^{01}$. Speichelfluss. Tonische und klonische Krämpfe in allen Extremitäten. Mehrmaliges Vorwärtsstossen und Wieder-Zurückziehen des Vorderkörpers. Die Athmung wird frequent und geräuschvoll.

« $11^{04}$. Strecken der rechten und Anziehen der linken Extremitäten. Das Thier liegt auf der Seite und reagirt schlecht auf äussere Reize jeder Art. — Die Pupillen sind sehr weit.

« $11^{05}$. Klonische Krämpfe in der linken Hinterpfote. Tonischer Krampf in der linken Vorderpfote. Das linke Augenlid wird fortwährend auf und zugemacht; das rechte Lid ist ruhig.

« $11^{07}$. Das Thier liegt auf dem Rücken. Heftiges Zittern am ganzen Rumpf. Tonische und klonische Krämpfe in den vier Extremitäten.

« $11^{08}$—$11^{14}$. Nach einigen Augenblicken Ruhe setzen die Krämpfe von Neuem ein. Speichelfluss sehr stark. Trismus.

« $11^{15}$. Hinterbeine fest angezogen; Vorderbeine ausgestreckt. Die Athmung ist sehr laut.

« $11^{16}$. Die Krämpfe werden wieder stärker. Das Thier macht mit den Vorderpfoten heftige Kratzbewegungen auf dem Boden. Dann Convulsionen über den ganzen Körper. Hin- und Herschlagen des Schwanzes.

« $11^{18}$. Die Krämpfe lassen etwas nach.

« $11^{20}$. Heftige Convulsionen über den ganzen Körper Tonische und klonische Krämpfe in allen Extremitäten. Zuckungen im Schwanz. Enormer Speichelfluss. Weite Pupillen. Die stärksten sensibelen Reize werden durch nichts beantwortet. Die Athmung ist stöhnend. Das Alles dauert bis $11^{35}$.

Zeit: $11^{25}$. Rollbewegung auf dem Boden von rechts nach links um die Längsaxe des Thieres. Dann klonische Krämpfe in allen Extremitäten, wobei das Thier auf dem Rücken liegt.

« $11^{30}$. Das Thier lässt Urin; derselbe wird mit grosser Kraft ausgepresst. Dann Convulsionen über den ganzen Körper.

« $11^{32}$. Das Thier wird inmitten der Convulsionen mit Aether narkotisirt; alle Krämpfe hören auf; der Speichelfluss lässt nach.

« $11^{35}$. Das Thier erwacht aus der Narkose. Schwache klonische Krämpfe in den linken Extremitäten, öfters aussetzend.

« $11^{38}$. Convulsionen über den ganzen Körper. Zuckungen in den Halsmuskeln. Tonischer Krampf im linken Hinterbein.

« $11^{40}$. Speichelfluss wird stärker. Das Thier liegt auf dem Rücken. Tonische und klonische Krämpfe in allen Extremitäten.

« $11^{42}$. Das Thier liegt auf der Seite. Sprungbewegungen mit allen vier Extremitäten.

« $11^{43}$. Reitbahnbewegung nach links. Das Thier schleppt sich dabei über den Boden hin.

« $11^{47}$. Convulsionen über den Rumpf. Klonische Krämpfe in allen vier Extremitäten. Mit dem Schwanze peitscht das Thier, wie wüthend, den Boden. Speichelfluss. In der Folge dauern die Krämpfe ohne Unterbrechung fort. Das Thier reagirt auf nichts mehr.

« $12^{30}$. Beobachtung abgebrochen. Das Thier wird getödtet. Bei der Section lässt die Rindensubstanz an der mit dem Salz bestreuten Stelle keine makroskopisch nachweisbaren Veränderungen (Hämorhagien etc.) erkennen.

## 58. Versuch.

Kaninchen. Substanz: Natrium taurocholicum.

Versuchsanordnung: Freilegung der Mitte der rechten Hemisphäre in Aethernarkose.

Zeit: $2^{35}$. Auftragen der Substanz ausser Narkose.
« $2^{40}$. Kurz dauernder Trismus.
« $2^{47}$. Zuckungen in der Nackenmuskulatur.
« $2^{48}$. Trismus und klonische Krämpfe in der rechten Vorderpfote.
« $2^{50}$. Ruckweises Aufrichten auf die Hinterbeine und Umschlagen nach hinten.

« $2^{51}$. Tonischer Krampf in der rechten Vorderextremität. Dann kurze Zeit völlig krampffrei. Danach wieder leichter Trismus und Speichelfluss.

Zeit: $2^{53}$. Plötzlich rast das Thier wie wahnsinnig im Zimmer umher, bleibt dann auf einmal in einer Ecke ruhig sitzen und bekommt klonische Krämpfe in den beiden Vorderpfoten und im Hals.

In der nächsten Zeit zeigt das Thier in Zwischenräumen, in denen es sich normal verhält, folgende Erscheinungen: Drang rückwärts zu gehen; kurze, wilde Sätze durch das Zimmer Danach tritt gewöhnlich ganz unvermittelt für kurze Zeit völlige Ruhe ein; das Thier sitzt, etwa wie ein ausgestopftes Kaninchen da und es ist unmöglich, selbst durch die heftigsten Reize das Thier zu einer Bewegung zu bringen. Sodann tritt meist Zittern am ganzen Körper auf, dem tonische und klonische Krämpfe in den Extremitäten nachfolgen. Der Speichelfluss wird immer stärker. — Mitunter fährt das Thier bei seinen Sätzen durchs Zimmer wider eine Wand, prallt ab und fällt um, dabei von heftigen Convulsionen hin und her geworfen. — Zeigerbewegungen nach rechts wie nach links. — Verdrehungen des Halses. — Aufrichten auf die Hinterbeine und Umfallen. — Pupillen sind sehr weit.

« $3^{20}$. Reitbahnbewegung nach links. Das rechte Ohr ist zurückgelegt, das linke hoch aufgerichtet. Trismus.

« $3^{22}$. Uhrzeigerbewegung nach links mit den Hinterbeinen. Die Schnauze des Thieres ist Kreismittelpunkt.

« $3^{23}$. Rückwärtskriechen. — Derartige Anfälle, wie $3^{20}$, $3^{22}$ und $3^{23}$ Uhr wiederholen sich in der nächsten Zeit öfters.

« $3^{30}$. Das Thier liegt auf dem Boden ausgestreckt. Viel Speichelfluss. Die Hinterbeine machen Sprungbewegungen, ohne jedoch zur Locomotion des Thieres zu führen. Die Vorderbeine sind dabei krampfhaft nach vorne ausgestreckt. Trismus.

« $3^{40}$. Das Thier liegt auf der linken Seite. In allen Extremitäten klonische Krämpfe.

« $3^{50}$. Die Anfälle von Raserei, die bis jetzt immer wieder beobachtet wurden, lassen nach. Trismus. Klonische Krämpfe besonders in der rechten Vorderpfote.

« $4^{10}$. Das Thier liegt auf der Seite; convulsivische Zuckungen über den Rumpf. Klonische Krämpfe in allen Extremitäten. Trismus. Heftiges Auf- und Niederschlagen der Augenlider. Speichelfluss. Inmitten dieser Convulsionen werden dem Thiere beide Hemisphären exstirpirt. Sofort hören alle Krämpfe, Speichelfluss etc. auf. Das Thier wird noch bis $5^{30}$ Uhr weiter beobachtet, ohne dass Reizerscheinungen irgend welcher Art wiederkehren.

« $5^{30}$. Künstlich getödtet.

## 59. Versuch.

Kaninchen. Substanz: Natrium taurocholicum.

Versuchsanordnung: Freilegung eines Ein-Markstück grossen Theiles der Rinde des rechten Hinterhauptlappens in Aethernarkose.

Zeit: $2^{55}$. Auftragen der Substanz ausser Narkose.
« $2^{58}$. Klonische Krämpfe in allen Extremitäten. Das Thier fällt auf die Seite.
« $3^{00}$. Das Thier liegt auf dem Bauche. Die Vorderpfoten sind starr nach vorne ausgestreckt; die Hinterbeine machen andauernd Sprungbewegungen, ohne jedoch eine Locomotion herbeizuführen.
« $3^{02}$. Das Thier springt plötzlich auf und rast durch das Zimmer, stürzt dann hin und ist von den heftigsten Convulsionen befallen.
« $3^{05}$. Trismus.
« $3^{07}$. Zwangsbewegungen mit beiden Augäpfel.
« $3^{10}$. Das Thier steht mit hoch aufgerichteten Ohren kurze Zeit unbeweglich in normaler Stellung da, springt dann plötzlich in rasendem Galopp durchs Zimmer, stösst wider die Wand und bricht, laut aufschreiend, unter allgemeinen Convulsionen zusammen. Starke klonische Krämpfe in allen Extremitäten. Trismus.
« $3^{13}$. Das Thier erholt sich etwas; ist kurze Zeit krampffrei und richtet sich auf.
« $3^{15}$. Mehrmaliges ruckweises Aufrichten auf die Hinterbeine und Umschlagen nach hinten.
« $3^{17}$. Anfall wie $3^{10}$.
« $3^{20}$—$3^{36}$. Reitbahnbewegungen nach rechts. Tonische und klonische Krämpfe in einzelnen Extremitäten. Trismus. Kurze Anfälle von Raserei, wobei das Thier allenthalben im Zimmer anstösst. Aufrichten und Umschlagen. — Zuckungen der Augenlider. — Speichelfluss. — Weite Pupillen. — Häufig inmitten der Convulsionen heftiges Schreien des Thieres.
« $3^{37}$—$3^{40}$. Das Thier liegt auf dem Bauch und ist krampffrei. — Sensibilität abgestumpft. Salivation gering.
« $3^{41}$—$3^{50}$. Das Thier befindet sich in normaler Stellung. Schwacher Trismus; Speichelfluss wird wieder stärker.
« $3^{51}$. Das Thier liegt auf dem Bauch. Anfall wie $3^{00}$ Uhr, nur wird das Thier dabei auf dem Boden vorwärts geschoben.
« $3^{55}$. Das Thier ist ganz krampffrei. Bei sonst normaler Haltung werden vielfach abnorme Stellungen der Extremitäten beobachtet. Sensibilität abgestumpft.
« $4^{03}$. Salivation wird stärker. Convulsionen über den ganzen Körper.
« $4^{08}$. Das Thier liegt auf der Seite und führt mit allen Extremitäten Sprungbewegungen aus. Mitunter schreit es dabei auf.
« $4^{18}$. Das Thier ist krampffrei und liegt auf der linken Seite. Die Athmung ist sehr laut und beschleunigt, aber dabei regelregelmässig. Das dauert bis $4^{27}$ Uhr.

Zeit: $4^{27}$. Das Thier richtet sich auf, legt sich wieder auf die Seite und hat einen kurzen Anfall von Convulsionen über den ganzen Körper. Dann ist es krampffrei.

« $4^{31}$. Die Athmung steht still. — Die Section ergibt eine blutige Verfärbung der Rinde des rechten Occipitallappens an der mit dem Salz bestreuten Stelle.

## 60. Versuch.

Hund. Substanz: Natrium taurocholicum.

Versuchsanordnung: Aethernarkose. Freilegung eines Fünfzig-Pfennigstück grossen Theiles der Rinde der rechten Hemisphäre lateral und etwas nach hinten von den Punkten für den Orbicularis palpebraeum, Zygomaticus und den Lidschluss. (cf. Landois, Lehrb. d. Physiol. 1893, pag. 834.)

Zeit: $2^{55}$. Auftragen der Substanz in leichter Narkose.

« $3^{09}$. Klonischer Krampf im linken Hinterbein. Dann klonische Krämpfe in allen Extremitäten. Darauf besonders klonische und tonische Krämpfe im linken Vorderbein. Danach Krämpfe in beiden rechten Extremitäten. Heftige Zuckungen des linken Augenlides.

« $3^{11}$—$3^{12}$. Krampffrei.

« $3^{13}$. Klonische Krämpfe im linken Hinterbein. Trismus. Klonische Krämpfe in beiden Hinterbeinen. Tonische Krämpfe in beiden Vorderbeinen. Zuckungen im linken Augenlid.

« $3^{14}$. Krampffrei.

« $3^{15}$. Klonische Krämpfe im linken, dann in beiden Hinterbeinen.

« $3^{16}$. Allgemeine Convulsionen. Danach: Krampffrei.

« $3^{17}$. Klonische Krämpfe im linken Hinterbein und Zuckungen des linken Augenlides. Trismus. Speichelfluss nimmt zu.

« $3^{19}$. Klonische Krämpfe im linken Hinterbein und Zuckungen des linken Lides. Danach tonische und klonische Krämpfe in allen Extremitäten. Das Thier liegt auf dem Boden und peitscht denselben mit seinem Schwanze. Sehr starke Salivation.

« $3^{20}$—$3^{22}$. Krampffrei.

« $3^{23}$—$3^{25}$. Der Hund liegt auf der Seite und macht mit allen Extremitäten die heftigsten Laufbewegungen und schlägt dabei mit dem Schwanz hin und her. Die Athmung wird sehr tief, laut und schnarchend. Die Pupillen werden sehr weit. Sensibilität in jeder Beziehung abgestumpft.

« $3^{27}$. Der Hund liegt auf der linken Seite. Der Hinterkörper ist dabei seitlich in die Luft gehoben. Klonische Krämpfe in den hocherhobenen Hinterbeinen und in den auf dem Boden liegenden Vorderextremitäten. Trismus.

« $3^{29}$. Krampffrei.

« $3^{30}$. Anfall wie $3^{23}$—$3^{25}$ Uhr. Dann krampffrei. In den krampffreien Pausen liegt das Thier meist regungslos auf der Seite, die Athmung ist sehr tief und laut, ja keuchend.

Mit krampffreien Pausen dauern die Krampfanfälle, wie sie bisher notirt wurden, bis 4 15 Uhr fort. Etwa zehnmal wurde in dieser Zeit folgendes Athmungsphänomen beobachtet: Die Athmung wird beschleunigt und lauter. Sie erreicht in dieser Hinsicht einen Höhepunkt. Danach wird die Frequenz wieder allmählich geringer und die Athmung weniger laut bis sie fast in jeder Beziehung, wie die eines normalen Thieres geworden ist. Manchmal schien sie auch für kurze Zeit überhaupt auszusetzen, um dann wieder in der oben beschriebenen Weise anzusteigen.

Während der grossen Krampfanfälle waren keine Symptome nachweisbar, aus denen man auf Bewusstsein bei dem Thiere hätte schliessen können. In den krampffreien Pausen schien das Bewusstsein jedoch für Momemte zurückzukehren. — Die Sensibilität, welche während jener Anfälle überhaupt erloschen sein musste, zeigte sich in der krampffreien Zeit abgestumpft.

Zeit: 4 15. Die Krampfanfälle werden seltener.

» 4 30. Vollkommen krampffrei. In der Folge nur noch ganz vereinzeltes Auftreten kurzdauernder Krämpfe in den Gliedmaassen. Das Thier geht im Zimmer umher, stösst allenthalben an. Atactische Symptome besonders in den linken Extremitäten. Die Athmung ist regelrecht.

Am folgenden Tage bietet das Thier nichts Abnormes mehr.

## Versuchsergebnisse.

Aus den im Vorstehenden aufgestellten Versuchen über den Einfluss der Galle und im Besonderen der gallensauren Salze auf das Centralnervensystem ergibt sich zunächst die Thatsache, dass diese Körper bei der von uns angewandten Methode der Prüfung eine wesentlich andere Wirksamkeit entfalten, als wenn man sie subcutan oder in das Venensystem der Thiere injicirt. (Vergl. die in der historischen Uebersicht der Einleitung mitgetheilten Versuche.) Nur bei der Injection in die Carotis und gegen das Gehirn hin (von Leyden) beobachtet man unseren Resultaten entsprechende Erscheinungen. Bei der grossen Uebereinstimmung, welche zwischen den Symptomen, die unsere Versuchsthiere bieten, und den Erscheinungen bei der Cholämie am Krankenbette bestehen, ist es gerechtfertigt bei der Untersuchung der Pathogenese der Cholämie an eine ätiologische Bedeutung der Galle, resp. der gallensauren Salze zu denken. Von hervorragendem Interesse sind unter den zahlreichen von uns beobachteten nervösen Symptomen bei den Versuchsthieren die Anfälle von Raserei, die mit Zuständen abwechseln, die an die

Katalepsie beim Menschen erinnern. Daneben muss auch der Erscheinungen seitens der Athmung bei den Thieren noch einmal besonders gedacht werden, Erscheinungen, wie wir sie gleichfalls bei Cholämikern wieder antreffen.

Wir können die Ergebnisse dieser Versuche — wie das schon von uns in einer vorläufigen Mittheilung in der Münchener medicin. Wochenschrift No. 21, 1897 geschehen ist — dahin zusammenfassen, dass wir sagen: Die Galle, wie die gallensauren Natronsalze sind für das Nervensystem der Säugethiere starke Gifte. Ihr Auftragen auf die Oberfläche der Hemisphären ruft verschiedenartig charakterisirte Gehirnsymptome, vor allen Dingen aber Bewusstseinsverlust und Krämpfe, daneben maniakalische und kataleptische Zustände, nebst Störungen seitens der Athmung und der Sensibilität und ausserdem eine enorme Speichelsecretion hervor.

## Kritik der Versuche.

Im Wesentlichen sind es zwei Arten der Versuchsanordnung, welche wir angewandt haben, entweder wurde Thieren (Fröschen) die zu prüfende Substanz subcutan oder intraperitoneal in wässeriger Lösung eingespritzt oder es wurde die Substanz in Pulverform, nur einige Mal in ganz concentrirter Lösung, auf die mit der Pia bedeckte Hirnrinde von Säugethieren aufgetragen.

Dass die bei der ersten Art der Versuche beobachteten Erscheinungen thatsächlich auf den specifischen Einfluss der jeweilig angewandten Körper zurückgeführt werden müssen, wird dadurch bewiesen, dass erstens Thiere, mit denen alle Manipulationen mit Ausnahme der Injection der Lösungen, wie bei den eigentlichen Versuchsthieren, vorgenommen wurden, die betreffenden Erscheinungen nicht zeigten und dass es gleichfalls erfolglos war, wenn man den zum Versuch hergerichteten Thieren statt den betreffenden, zu prüfenden Lösungen, entsprechende Mengen physiologischer Kochsalzlösuug injicirte.

Bei den Versuchen, in denen das Herz durch Eröffnung des Brustkastens bei Fröschen freigelegt wurde, könnte man noch den Einwand machen, dass die beobachteten Lähmungserscheinungen auf eine allmähliche Austrocknung der Weichtheile, oder überhaupt darauf zurückzuführen seien, dass die Luft directen Zutritt zu den

Organen hatte. Um diesem Einwand zu begegnen, wurden Controlversuche angestellt, aus denen sich ergab, dass bei Verhütung der Austrocknung durch Berieseln mit Kochsalzlösung — bei den beweisenden Experimenten wurde das nie unterlassen — die Herzfrequenz erst nach mehreren Stunden bei einer derartigen Versuchsanordnung ohne Injection differenter Salzlösungen abnimmt, dass dagegen Bewegungen des Thieres (Befreiungsversuche) die Schlagfolge fast regelmässig geringer werden lassen und dass diese erst nach einigen Minuten Ruhe wieder auf ihre frühere Höhe ansteigt. Bei diesen Controlversuchen trat eine Veränderung der Herzaction auch stets ganz allmählich ein, während bei den eigentlichen Experimenten sich meist ein solcher Wechsel viel plötzlicher vollzog. Ueberdies wurden auch nur solche Versuche als beweisend im Vorhergehenden angesehen, bei denen die Veränderungen in der Herzaction nicht allzulange nach der Injection der betreffenden Substanzen auftraten.

Bei den Versuchen No. 19 und 20 wurde ebenfalls durch Controlversuche bewiesen, dass die plötzlich eintretende Herzlähmung nach der Ammoniakinjection nicht etwa auf die Exstirpation der Medulla oblongata zurückgeführt werden darf, indem nämlich die Herzaction nach dieser Operation bei Fröschen viel längere Zeit regelmässig bleibt, als das bei den vergifteten Thieren der Fall war. Allerdings sind die Herzcontractionen nach der Exstirpation des Kopfmarks an und für sich schwächer als bei normalen Thieren.

Die Exactheit der Beobachtungen bei der zweiten Art der Versuchsanordnung erhellt aus Folgendem.

Trepanation und Freilegen der Rinde an umschriebener Stelle ohne Auftragen einer Substanz ruft bei Säugethieren keine der bei den einschlägigen Versuchen beobachteten Wirkungen hervor. Freilegung der Rinde und Auftragen indifferenter Körper, wie Harnstoff, Glycocoll etc. (vergl. unsere Versuche und die Landois' [Urämie] mit negativem Resultat) ist gleichfalls resultatlos. Es wird also durch die Versuche mit dem Auftragen der Substanz auf die Rinde bewiesen, dass bestimmte Körper einen besonderen Einfluss auf die Gehirnzellen besitzen, während dieser Einfluss anderen Körpern abgeht. — Es ist ziemlich gleichgültig, welche Rindenparthie zum Auftragen der Substanz gewählt wird.

Dass die Mehrzahl der bei einer derartigen Versuchsanordnung beobachteten Erscheinungen höchst wahrscheinlich auf eine Erregung der Rindencentren zurückgeführt werden muss, haben wir in einer

früheren Arbeit (Pflüger's Archiv Bd. 72) nachzuweisen versucht. Bei der Frage nach der Entstehung der cholämischen Symptome überhaupt kommen die Rindencentren allein natürlich nicht in Frage, da eine Intoxication auf dem Wege der Blutbahn, wie sie bei der Cholämie vorliegt, natürlich das ganze Centralorgan in Mitleidenschaft ziehen muss.

Neuerdings hat Bruno[80]) die Behauptung aufgestellt, dass die von uns zuletzt besprochene Methode zum Studium der Allgemeinwirkung einer im Blute kreisenden Substanz ungeeignet sei, weil bei dieser Methode lediglich locale Giftwirkungen zur Beobachtung kämen. So berechtigt dieser Einwand auch ist, so vermag er doch nicht den Werth derartiger Versuche herabzumindern, die eben nur feststellen wollen, ob eine Anzahl chemischer Körper sich gegen die Nervencentren und speciell gegen diejenigen der Rinde different oder ob sie sich indifferent verhält. Diese Frage kann durch derartig angeordnete Experimente jedenfalls mit Sicherheit entschieden werden; und auf ihre Entscheidung kam es bei unseren Versuchen in erster Linie an.

Zum Studium der Allgemeinwirkung bleibt natürlich die Injection in die Blutbahn oder besser noch unter die Haut die zuverlässigste Methode. Beide Methoden zusammen angewandt ergänzen sich in der glücklichsten Weise.

Damit die Giftwirkung derartiger Körper auf die Zellen des Centralorgans sich entfalten kann, ist es nöthig, dass die betreffende Substanz einmal mit den Zellen wirklich in Berührung trete und dass sie zweitens in genügender Menge vorhanden sei.

Wenn man nun, wie z. B. bei den gallensauren Salzen, diejenigen Reizerscheinungen, die man bei der Rindenapplication beobachtet, nicht erhält bei einer intravenösen Injection*), so kann das entweder daran liegen, dass die mit den nervösen Centren in Berührung kommende Menge der Salze nicht gross genug war, oder aber, dass die Salze die Blutbahn nicht verlassen haben und in die Zellen überhaupt nicht eingedrungen sind.

Die Bedingungen zum Zustandekommen einer Giftwirkung der gallensauren Salze von der Blutbahn aus werden aber erfüllt, wenn man die Salze in genügend starker Dosis in die Carotis und zwar gegen das Gehirn hin einspritzt. (Vergl. die Versuche v. Leyden's).

---

*) Vergl. die historische Uebersicht.

Es wird also hierdurch bewiesen, dass eine Vergiftung des centralen Nervensystems durch die gallensauren Salze auch von der Blutbahn aus an und für sich möglich ist. Sollen die Gallensäuren für gewisse Fälle von Cholämie ätiologische Bedeutung haben, so müssen sich hier analoge Verhältnisse ausbilden können, wie wir sie bei dem letztgenannten Experiment vor uns haben. Wir werden weiter unten auf diese Frage näher eingehen.

An dieser Stelle mögen einige Notizen über die bei unseren Versuchen angewandten Substanzen eingefügt werden.

Sämmtliche Ammoniaksalze, nebst dem Taurin, Glycocoll, der Asparaginsäure und dem glycocholsauren und taurocholsauren Natrium wurden von E. Merk in Darmstadt bezogen.

Das Tyrosin und Leucin stellten wir aus Hornspähnen dar und erhielten bei dieser Darstellung das Tyrosin- und Leucin-Gemisch der Versuche No. 37 und No. 38.

Das Hämoglobin wurde aus Pferdeblut gewonnen.

---

# Schluss.

Als wir die Frage nach der Pathogenese der Cholämie eingangs theoretisch discutirten, machten wir die stillschweigende Voraussetzung, dass die Ursache dieser Krankheit in einer Intoxication des Körpers und speciell der Nervencentren gesucht werden müsse. Zu dieser Auffassung der Cholämie als Intoxicationskrankheit im engeren Sinne glaubten wir darum die Berechtigung zu haben, weil einmal die Mehrzahl der Aerzte, welche diese Frage discutirt haben, dieser Anschauung huldigt, dann aber, weil auch wir nach allen Erfahrungen, die wir im Laufe der Zeit über die Functionen des Centralorgans unter normalen und pathologischen Verhältnissen an der Hand des Thierexperiments gewonnen haben, derartige Nervenerscheinungen, wie sie die Cholämie aufweist, bei den gegebenen Bedingungen nur durch eine Beeinflussung der Nervencentren durch chemische Gifte künstlich erhalten konnten. Gerade das Unregelmässige der cholämischen Symptome ist für die Intoxication beweisend und unterscheidet die Cholämie mit den ihr verwandten Krankheitsbildern im Verlaufe der Nierenkrankheiten, des Diabetes etc. von der Epilepsie, bei der z. B. die nervösen Reizerscheinungen einen viel gesetzmässigeren Verlauf zu nehmen pflegen.

Man hat zwar versucht, wie wir aus der historischen Uebersicht in der Einleitung her wissen, die Nervensymptome bei der Cholämie auf Circulationsstörungen im Gehirne zurückzuführen. Doch abgesehen davon, dass die für diese Anschauungsweise beigebrachten theoretischen Gründe weit davon entfernt sind, wirklich zwingend zu sein, fehlt bis jetzt überhaupt der experimentelle Nachweis für diese Behauptung; und man müsste im Uebrigen dann auch erwarten, dass in den Krankheitsfällen, wo die Anämie des Gehirns — von ihr sprechen diese Theorien gewöhnlich — am eclatantesten vorhanden ist, wie bei der Syncope, der gewöhnlichen Ohnmacht, die cholämischen Symptome am flagrantesten zum Ausbruch zu gelangen hätten, was in Wahrheit jedoch keineswegs der Fall ist.

Mit dem Gehirnödem, das gleichfalls bei derartigen Nervenerscheinungen als Causa efficiens häufig angenommen worden ist, hat es eine ähnliche Bewandniss. Es ist nie sicher bewiesen worden, dass ein Oedem des Gehirns, bei dem sonst keine entzündlichen Erscheinungen im Gehirn gleichzeitig vorhanden waren, zu solchen wechselvollen Symptomen seitens des Nervensystems, wie sie die Cholämie bietet, geführt hat.

Natürlich, multiple Entzündungsherde, die im Centralorgan zerstreut liegen, könnten gelegentlich den cholämischen Symptomen ähnliche Erscheinungen hervorbringen. Aber bei der Cholämie, gleichgültig nach welchen Leberleiden sie auftritt, ist die Ausbeute bei der Untersuchung des Centralorgans für den Pathologen bekanntlich allzu gering, als dass man da einer derartigen Deutung Vertrauen entgegenbringen könnte.

Also, wir glauben, dass wir aus all diesen Gründen, wie angesichts der zahlreichen Thierversuche, die zur Erforschung der Pathogenese der Cholämie bisher angestellt worden sind, die Berechtigung haben, als sicher feststehend anzusehen, dass die Cholämie eine Intoxicationskrankheit ist.

Welches sind die Toxine, deren Einfluss auf die nervösen Centren die cholämischen Symptome zu Stande bringt? fragen wir weiter.

Wir haben darauf die Antwort in der vorliegenden Arbeit in ausführlicher Weise gegeben, indem wir unserem Ermessen nach alle die Möglichkeiten in Betracht zogen, die hier in Frage kommen.

Wir thaten dar, welch' verschiedenartigen Ursprung die chemischen Verbindungen haben können, die bei einer Erkrankung der Leber im Uebermaass im Körper zu kreisen und einen möglicher Weise schädlichen Einfluss auf die Nervencentren zu entfalten vermögen. Leider ermangelt uns heute noch eine genauere Kenntniss des grössten Theiles der hier in Frage kommenden Stoffe, sodass es uns nur bei der sehr kleinen Anzahl der bekannten Verbindungen möglich war, deren toxicologische Wirksamkeit auf das Nervensystem überhaupt zu prüfen und dann auch festzustellen, ob die von ihnen erzeugten Vergiftungssymptome in dem Bilde der Cholämie wiedergefunden werden. So ist es klar, dass die vorliegende Untersuchung weit davon entfernt sein muss, vollständig oder gar abschliessend zu sein. Sie will nur den Anfang machen zu einer systematischen Prüfung der Frage nach der Pathogenese der Cholämie, sie will gewissermaassen nur die allgemeinen Directiven geben, nach denen diese Frage gelöst werden muss. Sie will dem entgegentreten, dass,

wenn man irgend eine krampferregende Substanz, die hier in Frage kommen kann, aufgefunden hat, man sagt, diese Substanz müsse nun die Ursache der cholämischen Erscheinungen überhaupt sein; sie will im Gegentheil darauf hinweisen, dass nicht eine, sondern dass vorläufig ganz unbestimmbar viele chemische Verbindungen der mannigfaltigsten Herkunft als Urheber der Cholämie, und zwar vielfach mit gleichem Recht angesehen werden können.

Allerdings, insofern beansprucht die vorliegende Untersuchung doch auch eine gewisse Vollständigkeit, als alle diejenigen der in Frage kommenden Körper auf ihr toxicologisches Verhalten geprüft wurden, die wir heute kennen. Die Physiologie und Pathologie müssen erst die Grundlagen schaffen, auf denen wir weiter bauen können. Sie müssen uns erst über die allgemeinen Stoffwechselvorgänge, über den Chemismus im Darmkanal, über die Art, die Thätigkeit und die Producte der Mikroorganismen, auf die wir so häufig zurückzukommen hatten, unterrichten, ehe wir erfolgreich unsere Arbeit wieder in Angriff nehmen dürfen.

Neben dem Nachweis aber, dass es mit einer Reihe von Körpern, die nach einer Functionsausschaltung der Leber oder nach Verschluss der abführenden Gallenwege im Organismus kreisen, möglich ist, beim Thiere durch geeignete Versuchsanordnungen das ganze Bild der Cholämie oder einzelne Züge aus demselben künstlich zu erzeugen, muss für den strengen Beweis der ursächlichen Bedeutung dieser Verbindungen in Bezug auf die Entstehung der Cholämie auch gefordert werden, dass diese angeschuldigten Körper auch thatsächlich in hinlänglicher Menge im Blute Cholämischer kreisen, resp. in den Organen, besonders im Centralnervensystem angetroffen werden.

Für einen Theil der von uns in der vorliegenden Arbeit geprüften Körper ist dieser Nachweis thatsächlich auch schon bis zu einem gewissen Grade vorhanden. Ist es doch ein Gemeinplatz in der Pathologie der Leber, dass bei der acuten Atrophie, die zu einem stürmisch voranschreitenden Zerfall des Lebergewebes führt, die zur Ausscheidung kommende Ammoniakmenge im Harne zum Theil auf Kosten einer hochgradigen Verminderung des Harnstoffs gewaltig ansteigt. Bei der Cirrhose, bei der sich der Zerfall des Lebergewebes im Gegensatz zur acuten Atrophie sehr langsam fortschreitend vollzieht, findet man (Stadelmann, Münzer, Fawitzky, Gumlich, v. Noorden) den Ammoniakgehalt des Urins im Vergleich zur Gesammtmenge des Sticktoffs etwas erhöht, den Harnstoffgehalt jedoch wenig oder gar nicht herabgesetzt. Besonders Stadelmann neigt sich der Ansicht

zu, dass die erhöhte Ammoniakmenge bei dieser Krankheit bedingt sei durch eine vermehrte Säureausfuhr, indem nämlich Stadelmann selbst, wie Calabrese, v. Noorden, v. Jacksch, Fleischmilchsäure, Essigsäure, Baldriansäure, Buttersäure, Propionsäure im Harne von Cirrhotikern nachweisen konnten.

Gegen diese Anschauung Stadelmann's haben wir an und für sich keine Einwendungen zu machen, nur müssen wir darauf hinweisen, dass durch diese hier vorgebrachten Erfahrungen bei der Cirrhose keine Thatsachen gegeben sind, die als Beweis gegen die Auffassung der Cholämie bei dieser Krankheit als Ausdruck einer in erster Linie herrschenden Ammoniakintoxication vorgebracht werden können.*) Aus Untersuchungen, auf die wir weiter unten noch zurückkommen werden, wissen wir nämlich, dass ein verhältnissmässig kleines Stück gesunden Lebergewebes das zu Grunde Gegangene ersetzen kann, dass eine hochgradige Compensation sich auszubilden vermag. Darum werden wir, solange diese Compensation besteht, keine erheblicheren Störungen in Bezug auf die Harnstoffbildung und die anderen chemischen Vorgänge in der Leber erwarten dürfen, zumal auch andere Organe compensatorisch für die Harnstoff-bildende Function der Leber eintreten können. Woher die während dieser Periode im Harne auftretenden Säuren stammen, lässt sich heute nicht mit Sicherheit entscheiden.

Schreitet aber der Zerfall der Leberzellen im Verlauf der Cirrhose fort und genügt das noch gesunde Parenchym nicht mehr für die Compensation — für die Dauer vermögen die anderen Harnstoffbildenden Organe die Leber nicht zu ersetzen —, dann treten — und das ist in der That der Fall, wenn die Cholämie einsetzt — ganz intensive Störungen in der Harnstoffbildung auf und der Ammoniakgehalt des Urins erreicht bedeutende Höhen, wie das von Weintraud seiner Zeit exact nachgewiesen worden ist. — Wir werden auf diese Untersuchungen später noch ausführlicher zurückkommen.

Demnach glauben wir, dass man daran nicht mehr zweifeln darf, dass bei diesen Lebererkrankungen, der acuten Atrophie und der Cirrhose, die in exquisiter Weise das Bild der Cholämie zeigen, eine Ueberschwemmung des Körpers mit Ammoniaksalzen sich einstellt

*) Die Auffassung der Cholämie bei acuter Atrophie oder Cirrhose als Säureintoxication ist durch keine Erfahrungen begründet, denn zwischen einer „Acidosis", wie sie z. B. nach Phosphorvergiftung auftritt, und „Säureintoxication" besteht ein gewaltiger Unterschied, auf den Magnus-Levy mit Recht in seiner Arbeit: „Die Oxybuttersäure etc.", Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1899, nachdrücklich hinweist.

und dass hier der cholämische Anfall in erster Linie auf eine Ammoniakintoxication zurückgeführt werden muss, sei es dass hier das milchsaure, das kohlensaure oder auch das carbaminsaure Ammoniak, sei es, dass alle drei zusammen ihre schädliche Wirkung entfalten, die durch die gleichzeitige Anwesenheit der Carbaminsäure noch erhöht wird.*)

Aber darauf möchte ich noch einmal hingewiesen haben, dass ich nicht die Cholämie überhaupt, ja nicht einmal in den speciellen Fällen der Cirrhose und der acuten Atrophie lediglich als eine Ammoniakintoxication aufgefasst haben will. Nein, wir müssen hier alle die anderen Möglichkeiten gleichfalls in Erwägung ziehen, wie überhaupt jede Leberaffection, die von der Cholämie gefolgt ist, besonders betrachten, und innerhalb der einzelnen Gruppen sogar von Fall zu Fall urtheilen. Eine allgemein gültige Regel lässt sich bei der wunderbaren Complicirtheit der Lebensvorgänge in der Leber so schlechthin nicht aufstellen.

Für andere Verbindungen, welche wir bei unseren Untersuchungen als krampferregend etc. kennen gelernt haben, wie z. B. Leucin, Phenol etc. steht zum grossen Theile der Beweis durch die chemische Analyse noch aus, dass sie in Fällen der Cholämie thatsächlich in grösserer Menge innerhalb des Säftestromes im Organismus angetroffen werden, ja es können sogar gegen ihre ätiologische Bedeutung, wie wir das für das Phenol oben schon kurz erwähnt haben, auch gelegentlich einmal ganz besondere Gründe sprechen.

Für die Gallenfarbstoffe ist ein solcher Nachweis erbracht; wir haben bereits im Vorhergehenden die Frage über die ursächliche Bedeutung der Gallenfarbstoffanhäufung im Organismus für das Zustandekommen der Cholämie erörtert.

In Bezug auf die Gallensäuren sind die Verhältnisse verwickelter.**)

Die Gallensäuren dürfen bekanntlich nur in viel geringerem Grade, als die anderen Bestandtheile der fertigen Galle: die Farbstoffe, das Cholestearin etc. als Ausscheidungsproducte angesehen werden, insofern als bekanntlich ein gewisser Procentsatz der mit der Galle in den Darm gelangenden gallensauren Salze von der Darmwand von neuem resorbirt wird und wieder in den Säftestrom

*) Vergl. ganz besonders noch die Arbeiten unter No. 91, 92, 52 und 93 des Litteraturverzeichnisses, die unter anderem zum Theil auch einen ganz besonders hohen Ammoniakgehalt des Gehirns bei den einschlägigen Thierversuchen ergeben haben, und die darauf hinweisen, dass unter solchen pathologischen Verhältnissen im Körper gleichzeitig auch eine Ammoniakretention stattfindet.

**) Eine eingehende Würdigung aller der Fragen, welche wir hier nur oberflächlich berühren können, findet sich bei Stadelmann, Der Icterus, Stuttgart 1891.

gelangt. Lymph- und Blutbahn sind dabei betheiligt. (Tappeiner, Wertheimer.)

Auf diese Weise kommt der Kreislauf der Gallensäuren zu Stande, der durch zahlreiche Beobachter ganz sicher gestellt ist. Dass die ganze Menge der gebildeten Gallensäuren an diesem Kreislauf Theil nimmt, wird jedoch damit nicht gesagt. Im Gegentheil, eine einfache Ueberlegung drängt uns schon zu der Annahme, dass ein gewisser Theil der Säuren, die in der in den Darm ergossenen Galle enthalten sind, aus dem Körper eliminirt wird.

Würde eine solche Elimination von Gallensäuren unter normalen Verhältnissen nicht stattfinden, würde deren ganze Masse immer von neuem im Darme resorbirt und würde diese Menge immer wieder von der Leber ausgeschieden, dann folgte daraus, dass, wenn keine Neubildung von Gallensäuren sich vollzöge, die im Körper vorhandene Menge an Säuren zu allen Zeiten, auch bei einem Verschluss der abführenden Gallengänge, dieselbe sein oder, wenn eine Neubildung statthätte, dass dann die im Körper vorhandene Säuremasse fortwährend anwachsen müsste.

Die erste Folgerung, dass die Säuremenge stets dieselbe zu sein hätte, entspricht darum nicht der Wirklichkeit, weil diese Menge beim einfachen Icterus schon eine Steigerung erfährt, die sich in dem vermehrten Auftreten der Säuren im Urin documentirt. Die zweite Folgerung ist aus begreiflichen Gründen erst recht unzutreffend.

Aus diesen Betrachtungen ergibt sich nothwendiger Weise die Anschauung, dass im Körper ausser einem Vergehen auch ein Entstehen von Gallensäuren, neben dem der bekannte Kreislauf dieser Stoffe einhergeht, statt hat.

Die Bildung der Gallensäuren gilt als eine specifische Function der Leber. (Naunyn.) Das Schwinden der Gallensäuren kann auf zweierlei Weise gedacht werden: entweder sie werden als solche oder sonst in irgend einer Form, nachdem sie in den Darm gelangt sind, mit den Fäces eliminirt, oder aber sie werden vielleicht zum Theil auch nach ihrer Resorption im Dünndarm auf eine bisher unbekannte Weise verändert, während der Rest den Kreislauf der Gallensäuren bildet und wieder in der Leber und der von ihr secernirten Galle erscheint. Die aus den veränderten Säuren entstehenden Producte müssten dann in den Excreten des Körpers zur Ausscheidung gelangen.

Wie dem auch sein mag, wir müssen daran festhalten, dass eine Neubildung von Gallensäuren während des Lebens immer statt hat, und dass es darum durch Verschluss der abführenden Gallen-

wege zu einer Ueberladung des Körpers mit diesen Stoffen kommen kann. Diese Säuren vermögen dann unter bestimmten noch näher zu untersuchenden Bedingungen ihren schädlichen Einfluss auf das Centralnervensystem geltend zu machen und das Krankheitsbild der Cholämie zu Stande zu bringen; denn das ist doch auch eine gesicherte Thatsache, dass es Fälle von Cholämie gibt, bei denen im Vordergrunde ein erheblicher Icterus steht und bei denen damit auch eine übergrosse Anhäufung von Gallensäuren im Organismus gegeben ist.

Eine Frage harrt jetzt noch der Discussion. Wenn es wahr ist, dass die Cholämie entweder durch den Zerfall der Zellen des Leberparenchyms oder durch eine Rückstauung der Galle entsteht, wie kommt es dann, dass Krankheiten, bei denen das eine oder das andere Moment oder bei denen beide Momente zusammen lange Zeit und häufig in sehr weitem Umfange vorhanden sind, dennoch erst verhältnissmässig spät zu den ausgesprochenen cholämischen Insulten führen?

Zur Beantwortung desjenigen Theiles dieser Frage, der sich mit dem Zerfall der Leberparenchymzellen als Ursache der Cholämie befasst, hat uns Weintraud[75]) eine werthvolle Untersuchung geliefert. Weintraud konnte nämlich bei Cirrhotikern nachweisen, dass bei ihnen mit dem Einsetzen der cholämischen Symptome der Ammoniakgehalt des Urins im Vergleich zu der den Anfällen vorhergehenden Zeit rapide ansteigt. Während vor dem Ausbruch der Cholämie von diesen Kranken eingeführtes Ammoniak noch in Harnstoff umgewandelt wurde, geschah das zur Zeit der cholämischen Anfälle nicht mehr.

Weintraud nimmt daher in Uebereinstimmung mit Versuchen Minkowski's an Enten an, dass zurückbleibendes normales Lebergewebe lange Zeit das erkrankte ersetzen kann. Wird aber nun im weiteren Verlauf der Cirrhose auch dieser functionstüchtige Rest des Leberparenchyms schadhaft, so tritt rasch die Cholämie und der Tod ein. Zu dieser Erklärung passen auch gut die Versuche von Ponfick[78]), der Kaninchen bis zu $^3/_4$ der ganzen Leber exstirpiren konnte, ohne dass die Thiere Schaden litten. Erst nach Entfernung von $^4/_5$ der Lebermasse, erfolgte nach weniger als 16 Stunden der Tod.

Wir glauben in der That, dass diese Untersuchungen Weintraud's uns den Schlüssel zum Verständniss der Erfahrung geben, dass der Ausbruch der Cholämie niemals mit dem Beginn der Leberaffection selbst zusammenfällt, sondern immer gewissermaassen das Schlusstableau im Verlauf der Leiden, bei denen es sich um einen fortschreitenden Zerfall des Leberparenchyms handelt, darstellt. Das

vicariirende Eintreten eines Organs oder eines Organtheils für ein erkranktes, functionell entsprechendes anderes Organ resp. einen solchen Organtheil ist zu häufig beobachtet worden und wird auch für die Leber durch die Versuche Ponfick's von neuem bestätigt, als dass eine solche Annahme der Weintraud'schen Deutung Schwierigkeiten bereiten könnte.

Nicht gleich leicht ist es, das verhältnissmässig späte Einsetzen der Cholämie in den Fällen zu verstehen, in denen wir sie durch die Rückstauung der Galle glauben erklären zu müssen.

Biedl und Kraus[72]) gaben in ihrer oben bereits erwähnten Arbeit zwei Möglichkeiten der Erklärung an: entweder cumulirt sich die Menge der Gallensäuren im Liquor cerebrospinalis und die Cholämie tritt erst dann ein, wenn ein genügend hoher Concentrationsgrad erreicht ist, oder die Hirngefässe werden durch noch näher zu erforschende Ursachen auf einmal für die Säuren besonders durchlässig und dieser Umstand führt dann zur Intoxication des Gehirns. Wir erinnern daran, ohne uns auf weitere Theorieen einzulassen, dass Rywosch die Gefässe sich unter dem Einfluss kleiner Dosen gallensaurer Salze erweitern sah. Vielleicht kommt es in Bezug auf ein Durchlässigwerden der Gefässwände für Gallensäuren, wie es Biedl und Kraus wollen, auch gar nicht einmal immer auf die Menge der circulirenden Säuren, sondern auch auf die Dauer der Circulation, also auf die Zeit an. In jedem Falle aber ist ein directer Contact der Gehirnsubstanz mit den Gallensäuren unerlässlich.

Es fragt sich, ob nicht noch ein drittes Moment berücksichtigt werden muss, auf das auch v. Leyden seiner Zeit grosses Gewicht gelegt hat. Nach verhältnissmässig kurz dauerndem Icterus treten die Gallensäuren schon im Urin auf: das beweist, dass der Körper mit diesen Stoffen überladen ist. Gleichzeitig erscheinen im Urin öfters die Nothnagel'schen Icteruscylinder und es stellt sich geringe Albuminurie ein. Daraus ergibt sich eine Schädigung der Nieren durch den Icterus, durch die im Körper zurück gehaltenen Gallenbestandtheile. Ueberhaupt gehört ja die Nephritis als Complication bei Leberaffectionen keineswegs zu den Seltenheiten. Man könnte nun daran denken, dass so lange die Nieren den Körper von den Gallensäuren reinigen, deren Anhäufung niemals stark genug wird, um auf die eine oder andere der von Biedl und Kraus gegebenen Möglichkeiten zur Intoxication des Gehirns zu führen, dass aber diese Vergiftung auftritt, sobald die Nieren ihre reinigende Function durch den Einfluss der für das Nierengewebe schädlichen

Gallenbestandtheile einzustellen gezwungen sind. Doch die klinische Beobachtung müsste erst lehren, ob eine solche Annahme berechtigt ist. Sie würde verlangen, dass mit dem Beginn der Cholämie die Menge der im Harn erscheinenden Gallensäuren im Vergleich zu der vorhergehenden Zeit sich verringerte.

Die eventuelle Ausscheidung der Gallensäuren durch den Schweiss etc. müsste natürlich bei einer derartigen Untersuchung gleichfalls berücksichtigt werden.

Gegen die von Biedl und Kraus aufgestellte Theorie, wie überhaupt gegen die Anschauung, dass die Gallensäuren in Folge ihrer Retention im Körper ätiologische Bedeutung für die Cholämie gewinnen könnten, wendet sich Bruno[80]) in seiner oben citirten Arbeit mit dem Bemerken, dass bei der Vertheilung vom Blute aus die Concentration der gallensauren Salze in den Krampfcentren des centralen Nervensystems keineswegs so hoch zu steigen brauche, als sie beim Experimente vorhanden ist, auch wenn man, wie Biedl und Kraus es thaten, mit scheinbar sehr kleinen Dosen arbeitet.

Gegen diesen Einwurf Bruno's ist zunächst einmal zu sagen, dass ihm thatsächliche Beobachtungen bis jetzt nicht zur Seite stehen, da quantitative Analysen über den Gallensäuregehalt des Blutes oder des Liquor cerebrospinalis zur Zeit der Cholämie nicht vorliegen. Im Uebrigen kann man auch wirklich nicht einsehen, warum bei einem lang dauernden, intensiven Icterus, wie er nach vollkommenem Verschluss der abführenden Gallenwege auftritt, wenn dazu sich ausserdem noch andere Momente, wie z. B. gestörte Nierensecretion, abnorme Durchlässigkeit der Gefässwände etc. gesellen, nicht gelegentlich es auch einmal zu einer so starken Anhäufung der gallensauren Salze im Blute kommen kann, wie sie zum Zustandekommen der Cholämie durch Vergiftung der Nervencentren vom Blute aus erforderlich ist. Warum sollte eine solche Annahme auszuschliessen sein, wenn wir bedenken, dass auf Grund der experimentellen Erfahrungen erstens eine enorme Giftigkeit der gallensauren Salze dem Centralnervensystem gegenüber festgestellt und zweitens die Möglichkeit des Zustandekommens der Giftwirkung durch Vermittelung des Blutstromes (v. Leyden) erwiesen ist? Und endlich ist doch bei einer Reihe von Cholämikern eine überreiche Retention von gallensauren Salzen im Körper auch nicht zu leugnen. — Im Uebrigen sind diese Fälle von Cholämie, bei denen an eine Einwirkung der gallensauren Salze auf die Nervencentren gedacht werden kann, keineswegs allzu häufig — ganz erheblicher Icterus kann sehr lange

ohne Cholämie bestehen — und das spricht dafür, dass es, worauf wir schon öfters hinwiesen, mit der Retention allein nicht gethan ist, sondern dass noch andere Momente dazu kommen müssen.

Aber auch dann noch, wenn wir uns auf diese Weise das Entstehen der Cholämie theoretisch erklären, bleibt eine Schwierigkeit in Betreff der toxicologischen Wirksamkeit der Gallensäuren bestehen.

Wir thaten dar, wie die Gallensäuren im Dünndarm resorbirt werden. Wir müssen annehmen, dass sie direct, oder erst durch Vermittelung der Lymphwege in den Blutkreislauf gelangen, um aus ihm wieder von der Leber ausgeschieden zu werden. Da nun die gallensauren Salze unter diesen normalen Verhältnissen keinen Einfluss auf die Schlagfolge des Herzens haben, so folgt daraus zur Erklärung dieser Thatsache, dass entweder die Menge der Säuren zu gering, d. h. ihre Lösung im Blute zu verdünnt ist, oder, wie Neumeister will, dass die Säuren im Blute an Proteïnstoffe fest gebunden sind, sodass sie ihre toxicologische Wirkung auf das Herz nicht entfalten können. Würde letzteres der Fall sein, dann bliebe es unerklärt, warum beim Resorptionsicterus, der eine verlangsamte Schlagfolge des Herzens durch Einwirkung der Gallensäuren — wie allgemein angenommen wird — mit sich bringt, warum hier nicht auch die innerhalb der Leber resorbirten Gallensäuren an die Proteïnstoffe des Blutes fest gebunden werden und so für die Herzaction unschädlich gemacht werden; denn es kann doch kaum daran gedacht werden, dass zu wenig Eiweiss zur Bindung der Säuren im Blute vorhanden sei. Man würde vielmehr gezwungen sein, anzunehmen, dass der Durchtritt der Gallensäuren durch den Darm und eventuell den Ductus thoracicus die Säuren erst befähigte, sich mit dem Bluteiweiss späterhin zu verbinden. Bei dem Resorptionsicterus fiele diese Vorbereitung der Gallensäuren zu ihrer Bindung mit dem Eiweiss in Fortfall und so würden sie hier in freierem Zustand im Blute circuliren.

Darum glauben wir eher, dass der Grund, warum normaler Weise das Herz unbeeinflusst bleibt, während es beim Icterus verlangsamt schlägt, vorzüglich in der verschiedenen Concentration der Lösung der Säuren im Blute gesucht werden muss. Das cholämische Symptom der verringerten Pulsfrequenz tritt also dann auf, wenn die Stärke der Gallensäure-Blutlösung einen bestimmten Grad erreicht hat; vor noch höheren Concentrationsgraden schützen die Excretionsorgane (Nieren, Schweiss) und erst wenn diese versagen oder wenn durch

den langanhaltenden Einfluss der Säuren auf die Gefässwände, diese durchlässig für sie geworden sind und so die Säuren in directen Contact mit den Ganglienzellen des Gehirns treten können, dann setzen die eigentlichen cholämischen Anfälle ein.

Bei einer grossen Reihe von Lebererkrankungen wird gleichzeitig eine Nierenaffection beobachtet; mit der Schrumpfleber bildet sich häufig durch die Einwirkung derselben Schädlichkeiten eine Schrumpfniere aus, bei der Weil'schen Krankheit befällt die Infection vielfach beide Organe zusammen. In allen diesen Fällen bietet sich die Möglichkeit, dass gelegentlich es nicht mehr zu entscheiden ist, ob eventuell einsetzende schwere Symptome seitens des Nervensystems auf eine cholämische oder eine urämische Intoxication zurückgeführt werden müssen. Oft wird man an beide Momente zu denken haben, aber man wird darum niemals aus diesen Fällen die Berechtigung sich herleiten dürfen, Cholämie und Urämie als zwei nicht von einander getrennte Krankheitsformen anzusehen. Bei der Cholämie handelt es sich vorzüglich, um das hier noch einmal zu betonen, entweder um eine Intoxication mit fertig gebildeter Galle oder mit allen denjenigen Stoffen, die von der Leber eigentlich weiter verändert werden und so gewissermaassen erst ausscheidungstüchtig gemacht werden müssen, während die Urämie in erster Linie — wir sagen nicht ausschliesslich! — auf eine Retention der an und für sich zur Ausscheidung fertigen Stoffe zurückzuführen ist.

In der ganzen Beweisführung, die wir im Vorhergehenden über die Pathogenese der Cholämie gegeben haben, ist noch ein wichtiger Punkt nicht genügend beleuchtet worden, auf den wir darum hier noch einmal zurückkommen müssen, nämlich inwieweit es beim Thiere möglich ist durch Ausschaltung der Leber das Bild der Cholämie künstlich hervorzubringen.

Die Methoden der Ausschaltung, welche im Laufe der Zeit von den Autoren angewandt wurden, bestanden entweder in einer regelrechten Exstirpation der Drüse oder in einer Necrotisirung des Lebergewebes durch Einführung chemischer Agentien oder durch Unterbindung der Arteria hepatica oder endlich in einer Unterbrechung des Blutstromes, indem man die Pfortader in die untere Hohlvene einnähte (Anlegung der Eck'schen Fistel).

Es würde zu weit führen, auf alle Arbeiten, die nach diesen Methoden im Laufe der Zeit ausgeführt worden sind, einzeln einzugehen. Nur die wichtigsten seien hier erwähnt.

An erster Stelle müssen die trefflichen Untersuchungen Naunyn's und Minkowski's[46]) erwähnt werden, in denen an Enten und Gänsen der Einfluss der Leberexstirpation studirt wurde. Die Totalexstirpation der Leber ist bei diesen Thieren dank der besonderen Kreislaufverhältnisse leichter auszuführen, als bei Säugern. Die Gänse zeigten 4—6 Stunden nach der Operation: Erbrechen, Apathie, Somnolenz, unregelmässige Athmung und starben bald darauf; manchmal traten vor dem Tode ausserdem noch mehrmals sich wiederholende Krampfanfälle auf. Nur wenige Thiere lebten bis 20 Stunden nach der Operation. Verleibte man den entleberten Gänsen stickstoffhaltige Substanzen ein, so starben sie früher und unter ausgesprochenen Krampfanfällen, als die anderen operirten Thiere, welche keine Stickstoffzufuhr erhalten hatten. Im Harn ist eine Harnsäure-Abnahme auf Kosten einer Steigerung der Ammoniakausfuhr (milchsaures Ammoniak) bei den entleberten Thieren zu constatiren.

Eine durch chemische Schädigung des Leberparenchyms herbeigeführte functionelle Ausschaltung des Organs führten in neuerer Zeit vor allem Pick[76]) wie Denys und Stubbe[77]) aus.

Pick verödete bei Säugethieren einen grossen Theil der Leber durch Injection von verdünnter Schwefelsäure in die Gallengänge. 15—27 Stunden nach der Operation traten Mattigkeit, Somnolenz, Erlöschen der Pupillarreflexe, Verminderung der Sensibilität, Krämpfe, convulsivische Laufbewegungen von Minuten langer Dauer, Muskelflimmern, allmähliche Verlangsamung des Herzschlages und endlich Herz- und Athmungslähmung ein. Der Verfasser zeigt, dass diese Symptome nicht etwa auf eine Vergiftung durch die angewandte Schwefelsäure zurückgeführt werden können.

Es ist bemerkenswerth, in wie weitgehender Weise diese Symptome, welche Pick nach Ausschaltung der Leber bei seinen Versuchsthieren erhielt, mit den Erscheinungen übereinstimmen, die wir bei unseren Experimenten mit den Ammoniakverbindungen erhielten; wir verweisen ganz besonders auch auf die Verlangsamung des Herzschlages hin, die sowohl Pick als auch wir bei unseren Versuchen beobachten konnten.

Denys und Stubbe injicirten Essigsäure in die Gallengänge behufs Verödung des Lebergewebes. Sie erhielten bei ihren Versuchsthieren dieselben Symptome, welche Hahn, Massen, Nencki und Pawlow[52]) nach Anlegung der Eck'schen Fistel bei Hunden auftreten sehen.

Diese Hunde, denen die Vena portarum in die untere Hohlvene eingenäht war, zeigten frühestens 10 Tage nach dieser Operation epileptiforme Anfälle. Zugleich machte sich ein Charakterwechsel bei den Thieren geltend, der sie bösartig und reizbar werden liess. Die einzelnen Anfälle setzten sich gewissermaassen aus drei Etappen zusammen; im ersten Stadium trat Ataxie mit Verlust des Gesichtssinnes und herabgesetzter Schmerzempfindung auf. Daran schlossen sich im zweiten Stadium ausgeprägte Convulsionen, die zum dritten Stadium, dem comatöser Zustände überführte. Bewerkenswerth ist, dass bei derartig operirten Hunden Fleischnahrung die epileptiformen Anfälle verstärkt und frühzeitiger ausbrechen lässt. Sobald die ersten Vergiftungssymptome bei diesen Hunden ausbrechen, steigt der Ammoniakgehalt im Urin auf Kosten einer Harnstoffabnahme gewaltig an.

Hahn, Massen, Nencki und Pawlow suchen den Beweis zu führen, dass diese Vergiftungssymptome auf eine Intoxication mit Carbaminsäure zurückgeführt werden müssen, die sie als carbaminsaures Ammoniak im Urin ihrer Hunde antrafen. Sie wollen die Möglichkeit einer Ammoniakvergiftung mehr oder minder ausschliessen. Sie stellten zu diesem Zwecke die schon früher erwähnten Experimente an, bei denen sie normale Hunde mit Carbaminsäure vergifteten und kommen zu dem Schluss, dass bei Ammoniakvergiftung niemals comatöse Zustände*), Katalepsie und Amaurose beobachtet werden, während im Uebrigen doch eine grosse Aehnlichkeit zwischen beiden Vergiftungsarten besteht.

Es ist nicht recht einzusehen, warum diese Autoren bei der später zum Theil von ihnen selbst nachgewiesenen (Nencki, Pawlow und Zaleski, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 37) Ammoniakintoxication des Körpers bei Hunden mit der Eck'schen Fistel alle Vergiftungssymptome bei diesen Thieren dennoch auf die Einwirkung der Carbaminsäure zurückführen wollen. Es ist ja wohl denkbar, dass einzelne Erscheinungen, z. B. die kataleptischen Zustände vorzüglich ihrem Einfluss zuzuschreiben sind; auch wir haben diese bei unseren Versuchen mit den Ammoniaksalzen nicht mit Sicherheit beobachtet, wohl aber derartige Zustände bei den Versuchen mit eingedickter Galle und deren Salzen gesehen. Aber man darf darum das gleichseitige vorhandene stark giftige Ammoniak nebst

*) Unsere Versuche mit Ammoniaksalzen haben sehr wohl comatöse Zustände bei Thieren ergeben.

allen den anderen Schädlichkeiten, die dem Körper durch Ausschaltung des Pfortader-Leberkreislaufs entstehen, nicht vernachlässigen; dazu würde jede Berechtigung fehlen. Zudem scheint, wie Neumeister mit Recht bemerkt, gerade das Auftreten des carbaminsauren Ammoniaks eher für eine unvollkommene Ausschaltung, als für einen gänzlichen Verschluss der Leber bei diesen Versuchen zu sprechen.

Aus diesen hier mitgetheilten Versuchen ersehen wir, in wie umfangreichem Maasse es gelingt, durch die functionelle Ausschaltung der Leber beim Thiere das Bild der Cholämie künstlich hervorzuzaubern. Wenn wir unsere eigenen Versuche zusammenfassen, gelingt es gleichfalls unschwer ein Bild — wir könnten es mit einer Mosaikarbeit vergleichen — uns zu entwerfen, in dem wir die meisten der Züge wiederfinden, die wir von dem Bilde der Cholämie am Krankenbette, wie von demjenigen, das uns die entleberten Thiere bieten, her kennen. Einzelne Erscheinungen, z. B. die anfängliche Verlangsamung des Herzschlages, der eine Beschleunigung und Kleinheit des Pulses beim Einsetzen der schweren cholämischen Symptome nachfolgt, oder die Blutungen in die Haut und die Schleimhäute bei Cholämikern sind allerdings noch nicht mit Sicherheit aufgeklärt. Vielleicht beruht die Beschleunigung auch gar nicht direct auf einer toxischen Basis, während die Ursache der Verlangsamung ja jedenfalls in der Ammoniak-Wirkung oder derjenigen der gallensauren Salze gesucht werden muss. Für die Hämorrhagien können wir gleichfalls vor der Hand noch keine Erklärung, die für sämmtliche Fälle passt, geben; in vielen muss ja sicherlich an die Einwirkung der Gallensäuren auf das Blut, wie auf die Gefässwände gedacht werden.

Es ist von höchstem Interesse zu sehen, in wie enger Beziehung der regelrechte Ablauf der physiologischen Vorgänge innerhalb der Leber zu den normalen Functionen des Nervensystems steht, wie einer Schädigung jener Störungen von Seiten dieser Organe auf dem Fusse nachfolgen.

Es ist zu erwarten, dass eine genauere Beobachtung am Krankenbette, die diese allgemeine Erfahrung, welche wir im Laboratorium gesammelt haben, bestätigt, uns zur Kenntniss von neuen Krankheitsformen verhilft. Der Anfang dazu ist schon gemacht. Wir erinnern nur an die Krankheitsbilder, welche Damsch und Cramer[79]) jüngst beschrieben haben und bei denen im Verlauf eines gutartigen Icterus kataleptische Symptome, ja bei einem anderen Falle ausgesprochene Psychosen auftraten, die sich öfters während der Krankheit wiederholten.

## Die Behandlung der Cholämie.

Bei der Betrachtung der Therapie der Cholämie haben wir zwei Punkte hervorzukehren, nämlich erstens die Prophylaxe der Cholämie und zweitens die Behandlung der cholämischen Anfälle selbst.

Wir fragen zunächst, ob es keine Maasnahmen gibt, die gestatten, den Ausbruch der cholämischen Symptome, welche bei den bekannten Erkrankungen der Leber so unheilbringend im Hintergrunde drohen, hinauszuschieben und so das Leben der Kranken zu verlängern oder gar zu erretten. Bei den am häufigsten vorkommenden, von der Cholämie gefolgten Lebererkrankungen, der acuten Atrophie, den Cirrhosen und der luetischen Lebererkrankung, steht ja immer der Schwund des Leberparenchyms im Vordergrund, der bald rasch, wie bei der acuten Atrophie, bald langsam, schleichend, wie z. B. bei der gewöhnlichen Cirrhose sich vollzieht. Es würde immer das erstrebenswertheste Ziel der Therapie sein, diesen Schwund aufzuhalten und dem Organismus ein Stückchen gesunder und normal functionirender Leber zu bewahren. Denn, dass der Körper auch mit verhältnissmässig wenig Leber auskommt, beweisen zur Genüge die Versuche Ponfick's, die wir im Vorhergehenden bereits erwähnt haben.

Der Wunsch, dieses Ziel zu erreichen, hat bei den acuten, stürmisch verlaufenden und über die ganze Drüse ausgebreiteten Atrophien, die man unter dem Namen der acuten, gelben Leberatrophie zusammenfasst, vor der Hand wenig Aussicht auf Erfüllung, weil wir einmal zu ungenügend über die Aetiologie dieser Erkrankung orientirt sind, und weil ausserdem die Erkrankung überhaupt in vielen Fällen erst dann erkannt wird, wenn die cholämischen Symptome zum Ausbruch gelangen. Bei den chronisch verlaufenden Degenerationszuständen der Leber kann man durch Fernhaltung aller der Schädlichkeiten, welche erfahrungsgemäss den Schwund der Drüsenzellen begünstigen, eher einen Einfluss auf den Krankheitsprocess gewinnen und zwar geschieht das bekanntlich durch Darreichung einer möglichst reizlosen Kost und durch das strenge Verbot des Genusses alkoholischer Getränke. Gewürze, zu denen auch die Extractivstoffe des Fleisches zu zählen sind, müssen ganz besonders von der Aufnahme in den Körper ausgeschlossen werden. Specifische Mittel, den einmal begonnenen Leberschwund zu coupiren, kennen wir nicht, wenn wir dabei von dem speciellen Fall der luetischen

Erkrankung, bei der Jodkalium von günstiger Wirkung in dieser Hinsicht sein soll, absehen. Diese Grundsätze der Therapie der genannten Leberaffectionen sind schon immer von den Aerzten befolgt worden. Sie sind sicherlich rationell, aber ihr Erfolg ist leider nur in seltenen Fällen der, wie er von dem Arzte im Interesse seiner Patienten ersehnt werden muss. Haben wir vorläufig auch nur wenig Hoffnung, die Krankheitsvorgänge in der Leber bei den chronisch verlaufenden Degenerationszuständen durch irgend welche Mittel mit Sicherheit zum Stillstand zu bringen und gewissermaassen eine radicale Heilung durch zuverlässigen Schutz des noch gesunden Lebergewebes zu erzielen, so müssen wir uns umso mehr daran machen, auf Mittel zu sinnen, das bedrohte Leben der Patienten zu verlängern, d. h. die allzu häufige Schlussscene in dem Verlauf dieser Leberaffectionen, den Ausbruch der cholämischen Symptome, oder, was dasselbe sagt, die drohende Vergiftung der Nervencentren möglichst weit hinauszuschieben. Dieser Forderung, glauben wir, kann mehr nachgekommen werden, als das bisher geschehen ist. Aber auch hier wieder sind es in erster Linie diätetische Maassnahmen, von denen wir uns Erfolg versprechen dürfen.

Zwei Thierversuche geben uns einen Fingerzeig, welchen Weg die Therapie einschlagen muss. Minkowski's entleberte Gänse, denen stickstoffhaltige Substanzen einverleibt worden waren, starben früher, als diejenigen entleberten Gänse, welche keine besondere Stickstoffzufuhr erhalten hatten. — Die Hunde mit der Eck'schen Fistel von Hahn, Massen, Nencki und Pawlow wurden früher und viel heftiger von Krämpfen etc. befallen, wenn man ihnen Fleischnahrung bot, als wenn man ihnen kein Fleisch reichte. Ueberdies verweigerten viele dieser Thiere die Fleischnahrung.

Wenn wir zu diesen Beobachtungen noch die im Vorhergehenden mitgetheilten analytischen Blutuntersuchungen bei Hunden mit Eck-scher Fistel, die einen erhöhten Ammoniakgehalt des Blutes ergaben, und die Beobachtungen Weintraud's über die Ammoniakausscheidung bei Cirrhotikern, wie die Beobachtungen über das Verhältniss des Harnammoniaks zum ausgeschiedenen Harnstoff bei der acuten Atrophie und endlich noch unsere eigenen toxicologischen Untersuchungen über die Einwirkung der Ammoniakverbindungen auf das Nervensystem fügen, dann dürfen wir wohl daraus den Schluss ziehen, dass einmal bei allen den Lebererkrankungen, die zu einem Schwund des Lebergewebes führen, die Ammoniakintoxication

als Ursache der Cholämie ganz entschieden im Vordergrunde steht, und dass um so zeitiger und heftiger hier die Cholämie zum Ausbruch kommt, je grösser und je energischer der Stickstoffumsatz des Körpers ist. Aus diesem Grunde muss die Therapie bei den genannten Leberaffectionen darauf bedacht sein, den Stickstoffumsatz auf ein Mindestmaass zurückzuführen und darauf zu erhalten.

Dieser Forderung wird man auf zweierlei Weise gerecht: erstens man setzt die Stickstoffeinfuhr herab und zweitens man spart Stickstoff, d. h. man sucht alle die Vorgänge im Körper zu reduciren, die Stickstoff-haltige Verbindungen frei werden lassen.

Auf Grund der ersten Forderung wäre bei den Kranken die Eiweissnahrung und zwar vorzüglich die Fleischnahrung einzuschränken.*) An ihre Stelle würde als Hauptnahrungsmittel die Milch zu treten haben, erstens weil erfahrungsgemäss eine Milchdiät überhaupt günstigen Einfluss auf die Cirrhose hat, dann aber weil die Milch ein hinsichtlich des vorliegenden Zweckes sehr günstiges Verhältniss zwischen Eiweiss und Kohlehydraten besitzt. Neben der Milch können Kohlehydrate und Fette — letztere unter der Voraussetzung eines nicht allzu heftigen, gleichzeitig bestehenden Icterus — gegeben werden. Denn wir haben gesehen, dass im Allgemeinen die Assimilation dieser Nährstoffe, speciell bei den chronischen cirrhotischen Lebererkrankungen durch die gestörte Leberfunction nicht erheblicher Noth leidet, dass Störungen in Bezug auf die Assimilation der Nahrung bei diesen Krankheiten vielmehr auf die gleichzeitig bestehenden Darmaffectionen bezogen werden müssen, die wahrscheinlich in der Blutstauung ihre Ursache haben. Speciell die Kohlehydrate dürfen auch noch aus dem Grunde unbedenklich gereicht werden, weil eine Complication der hier in Frage kommenden Leberaffectionen mit alimentärer Glycosurie oder Diabetes zwar beobachtet wird, aber doch zu den grössten Seltenheiten gehört (v. Noorden, Minkowski). Damit stimmt die Beobachtung überein, dass Leberexstirpation bei Thieren gewöhnlich keine Glycosurie zur Folge hat. A priori hätte man diese Erfahrungen nicht voraussagen können.

Die zweite Forderung, welche eine rationelle Therapie aufstellt, ist die Einschränkung des Stickstoffumsatzes. Da nach Pflüger bekanntlich die Muskelarbeit auf Kosten des Eiweisses sich vollzieht

*) Bei Fleischnahrung werden, wie aus den Versuchen von Nencki, Pawlow und Zaleski hervorgeht, auch schon vom Verdauungstractus aus der Leber erheblichere Mengen Ammoniaks zugeführt (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 37).

und da bei der Muskelarbeit immer N-haltige Umsetzungsproducte des Eiweisses entstehen — mögen dieselben nun im Harne zur Ausscheidung gelangen oder im Organismus selbst wieder zur Regeneration des Eiweissmolecüls verwandt werden — muss man auf Grund der Erwägungen, die ganz allgemein hinsichtlich der Prophylaxe der Cholämie eine Verminderung des N-Umsatzes im Körper erheischen, verlangen, dass durch körperliche Ruhe in weitestem Umfange der Eiweissumsatz und die daraus sich herleitende Bildung der N-haltigen Verbindungen eingeschränkt werden, und dass die Ausscheidung der bei dem Stoffwechsel der Zellen überhaupt entstehenden N-haltigen Substanzen durch Darreichung von diuretisch wirkenden Körpern nach Kräften gefördert werde.

Diuretica sind bei den Folgen der meist gleichzeitig vorhandenen Störungen seitens der Blutcirculation auch schon aus diesem Grunde indicirt.

Noch eine andere Möglichkeit therapeutischer Maassnahmen möchten wir hier erwähnen. Dieselben sind zwar vorläufig noch rein hypothetischer Natur, und wir müssen darum um Entschuldigung bitten, wenn wir trotzdem es wagen, dieselben vorzubringen. Aber wir möchten doch auch andererseits einen Gedanken nicht unausgesprochen lassen, der sich uns Angesichts der jüngsten Untersuchungen über die Art der chemischen Vorgänge innerhalb der Leber unwillkürlich aufgedrängt hat. Es ist eine offene Frage, ob alle die chemischen Reactionen, zu deren Zustandekommen die Leber nothwendig ist und die sich während des Lebens beim Stoffumsatz fortwährend vollziehen, und die für das Bestehen des Organismus, wie wir gesehen haben, unerlässlich sind, ob also diese Reactionen innerhalb der lebendigen Substanz der Leberzellen vor sich gehen, oder ob die Leberzellen lediglich Enzyme absondern, die dann, in die Körpersäfte gelangt, diese Umformungen, wie z. B. die Verwandlung der Ammoniaksalze in Harnstoff vornehmen.

Wäre letzteres der Fall, dann ist die Frage nicht von der Hand zu weisen, ob es nicht gelänge, diese Enzyme aus Lebern künstlich zu gewinnen und dem Körper von Cholämikern, bei denen die Leber degenerirt ist, einzuverleiben. Es würde auf diese Weise ein Theil der Functionen der untergegangenen Leber künstlich durch die andauernde Einfuhr dieser Enzyme ersetzt werden können.

Dieser Gedanke an eine Umwandlung der in Frage kommenden Verbindungen durch Enzymwirkung ist darum nicht unberechtigt, weil in der That Untersuchungen vorliegen, die die Möglichkeit einer

Harnstoffbildung in der Leber durch Enzyme überhaupt wahrscheinlich machen. Richet, wie Gottlieb haben derartige Untersuchungen veröffentlicht. Später zeigten dann Richet und Chassevant, wie Jacoby, dass Harnsäure, die man zu Leberbrei zusetzt, allmählich abnimmt. Die erstgenannten Autoren schliessen auf eine Harnstoffbildung aus Harnsäure, ein Schluss, den Löwi jedoch nicht auf Grund der mitgetheilten Versuche für gerechtfertigt hält.

Neben diesen therapeutischen Maassnahmen muss besonders bei den chronischen cirrhotischen Lebererkrankungen eine chirurgische Behandlung der Kreislaufstörungen, zu der der Anfang ja bereits auch gemacht ist, als eines der erstrebenswerthesten Ziele der Therapie dieser Affectionen angesehen werden. Denn die Beseitigung der Stauungserscheinungen würde — abgesehen von all' den anderen Gefahren, welchen sie vorbeugte — ganz besonders auch die Catarrhe der Darmschleimhaut heben, und so die Resorption und Assimilation der gereichten Nahrung am besten fördern.

Wir kommen nunmehr zu dem zweiten Punkte der Therapie der Cholämie, zu der Behandlung des cholämischen Anfalles selbst.

Sind die cholämischen Erscheinungen in ihrer ganzen Stärke einmal ausgebrochen, dann ist von unserer Therapie für die Erhaltung des Lebens der Patienten nicht mehr viel zu erhoffen, es sei denn, dass es auf die oben angedeutete Weise einmal gelänge bis zu einem gewissen Grade die Function der Leber durch die künstliche Einführung der eventuell wirksamen Stoffe zu ersetzen.

Der Ausbruch der cholämischen Anfälle ist nach der Weintrand'schen Auffassung, der wir uns voll und ganz anschliessen, ja gewissermaassen nur das sichtbare Zeichen für den über ein gewisses Maass hinaus vorgeschrittenen Zerfall des Leberparenchyms. Es würde also in diesem Stadium nichts mehr nützen, den fortschreitenden Degenerationsprocess aufzuhalten, wenn es nicht gleichzeitig gelänge, die Bildung neuen Lebergewebes zu veranlassen.

Aus alledem folgt, dass wir vor der Hand in rein symptomatischer Weise, mit narcotischen Mitteln, lauwarmen Bädern etc. bei der Behandlung des cholämischen Anfalls vorgehen müssen, wie das bisher auch immer von den Aerzten geschehen ist. Nur eine therapeutische Maassnahme möchten wir hier noch erwähnen. Wir meinen die Venaesection oder -Punction, die unter Umständen mehrmals, eventuell mit nachfolgender Kochsalzinfusion vorgenommen werden kann und von der, wie wir nicht zweifeln, ein momentaner Erfolg sicherlich zu erwarten sein wird.

Wir haben bis jetzt die Fälle von Cholämie hauptsächlich vor Augen gehabt, bei denen die letztere in erster Linie durch eine Ammoniakintoxication entsteht. Sie sind unserer Meinung nach auch sicher die häufigsten. Aber es dürfen bei der Prophylaxe der Cholämie doch auch nicht die anderen möglichen Ursachen ihrer Entstehung, in Sonderheit die Möglichkeit einer Vergiftung vom Darme aus, vernachlässigt werden. Darum gehört zu den prophylactischen Maassnahmen auch immer die Regelung der Darmthätigkeit und eine antiseptische Behandlung des Darmes selbst, wie sie bei diesen Lebererkrankungen besonders von französischen Autoren vielfach empfohlen worden ist.

Wir thaten dar, dass hochgradige Gallenstauung gleichfalls zur Cholämie führen kann, sei es durch die Intoxication mit den Gallenbestandtheilen selbst, sei es durch den an die Stauung sich anschliessenden Zerfall der Leberparenchymzellen. Ist es möglich, auf operativem Wege die Stauung zu beseitigen, so wird man dies natürlich thun und nicht warten, bis die cholämischen Anfälle ausgebrochen sind. Eine künstliche Reinigung des Körpers von den resorbirten Gallenbestandtheilen oder eine Unschädlichmachung derselben ist vor der Hand nicht möglich, soweit eine Elimination nicht durch das Unterhalten einer günstigen Diurese gefördert wird.

---

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrath Professor Dr. Koester, der es mir ermöglichte, im pathologischen Institute in Bonn diese Arbeit auszuführen und mich in liebenswürdigster Weise dabei unterstützte, meinen herzlichsten Dank auszusprechen. In gleicher Weise bin ich Herrn Prof. Dr. J. L. Prevost in Genf, in dessen Laboratorium ich die Versuche mit der Galle und deren Salzen anstellte, dankbar verpflichtet.

# Litteraturverzeichniss.


1) Traube, Gesammelte Beiträge zur Pathologie u. Physiologie. Bd. II, pag. 820 ff. Bd. I, pag. 366 ff.

2) v. Leyden. Beiträge zur Pathologie des Icterus. Berlin. 1866.

3) Frerichs, Klinik der Leberkrankheiten. Bd. I, pag. 230.

4) v. Strümpell, Lehrbuch d. spec. Pathol. u. Therap. d. inneren Krankheiten. 1895. Bd. II.

5) Quincke, Specielle Pathologie und Therapie, herausgegeb. von Nothnagel. Bd. XVIII, Theil I.

6) Flint, Austin, Fils, Recherches expérimentales sur une nouvelle fonction du foie. Paris. 1868.

7) Tineclin, Ed., Coup d'oeil sur le rôle physiologique des principes biliaires les plus importants et sur le rôle pathologique qu'on leur assigne dans les accidents nerveux de l'ictère. Thèse inaug. de Strassbourg. 1869. Jahresb. von Virchow u. Hirsch. 1871. Bd. I, pag. 199.

8) Pagès, De la cholestérine et son accumulation dans l'économie. Thèse inaug. de Strassbourg. 1869. Jahresb. von Virchow u. Hirsch. 1871. Bd. I, pag. 199.

9) Koloman Müller, Ueber Cholesterämie. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. I. 1873.

10) Morgagni, De sedibus et causis morborum. MDCCLXVII, Epist. XXXVII, 5.

11) J. Bianchi, Historia hepatica. Pars III, pag. 304. 1725.

12) Deicher, De bile . . . experimenta. Haller. Biblioth. anat.

13) Magendie, Précis de physiol. T. II, pag. 260.

14) Lowe, Edinb. med. and surg. Journ. April 1842, pag. 285.

15) Rösch, Canstatt. 1842. (Nach No. 9 des Litteraturverzeichnisses citirt.)

16) Bouisson, De la bile. 1843, pag. 60. (Nach No. 9 citirt.)

17) Dusch, Untersuch. und Experimente als Beitrag zur Pathogenese des Icterus. Leipzig. 1854.

18) Bamberger, Krankh. des chylopoëtischen Systems. Erlangen. 1855.

18a) Kühne, Beiträge zur Lehre vom Icterus. Virchow's Archiv. 1858.

19) Fuchs, Gaz. méd. 1858. Oct., No. 40.

20) Röhrig, Ueber den Einfluss der Galle auf die Herzthätigkeit. Inaug.-Diss. Würzburg. 1863. Archiv d. Heilkunde. 1863.

21) Landois, Ueber den Einfluss der Galle auf die Herzbewegung. Deutsche Klinik. 1865. No. 46.

22) Traube, Ueber den Einfluss der gallensauren Salze auf die Herzthätigkeit. Berliner klin. Wochenschr. No. 9. 1864.

23) Ranke, Ueber die chemischen Bedingungen der Ermüdung. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1864, pag. 320.

24) Schack, Die Galle in ihrer Einwirkung auf die Herzthätigkeit. Dissertation. Giessen. 1868.

25) Grollemund, Etudes exp. de l'action des acides biliaires sur l'organisme. Thèse inaug. de Strassbourg. 1869.

26) Budge, Froriep's Tagesberichte. 1852, pag. 343.

27) Cavalière, Filiatro Sebezio. Juni 1872. (Nach No. 9 citirt.)

28) Feltz und Ritter, De l'action des divers principes de la bile sur l'organisme. Journ. de l'anat. et de physiol. 1870, pag. 315.

Dieselben, Etudes expérimentales sur l'influence d'injection de bile sur l'organisme. Compt. rend. 1874. LXXVIII, No. 20.

Dieselben, Action de sels des acides biliaires. Compt. rend. LXXIX, No. 2.

Dieselben, Action des sels biliaires sur l'économie. Journal de l'anat. et de physiol. 1874, pag. 561.

Dieselben, Etudes clinniques et expérimentales sur l'action de la bile et de ses principes introduits dans l'organisme. Journ. de l'anat. et de physiol. 1874, pag. 393.

Dieselben, De l'action des sels biliaires sur le poule, la tension, la respiration et la température. Compt. rend. 1876.

29) Steiner, Zur Innervation des Froschherzens. Archiv f. Anat. und Phys. 1874, pag. 417 ff.

30) W. Legg, An inquiry into the slow poulse in jaundice. Proceed. Roy. Soc. 24, pag. 442. 1876.

31) V. Blay, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des gallensauren Natrons auf die Herzthätigkeit. Dissert. Erlangen. 1877.

32) Haro, Experimentelle Untersuchungen über das Durchfliessen der Milch und des Blutes durch sehr enge Röhren. Rev. méd. de l'Est IX, 7, pag. 193, April 1878. Schmidt's Jahr. Ber., Bd. 180, pag. 62. 1878.

33) Löwit, Ueber den Einfluss der gallensauren Salze auf die Herzthätigkeit etc. Zeitschrift für Heilkunde. Prag. 1881. Bd. II.

34) Langendorff, Studien über Rhythmik und Automatie des Froschherzens. Arch. f. Physiol. Suppl., pag. 86, 1884. Schmidt's Jahresb. 240. 1893, pag. 138.

35) Bouchard, Leçons sur les autointoxications dans les maladies. Paris. 1887.

36) Rywosch, Vergleichende Untersuchungen über die giftige Wirkung der Gallensäuren. Arbeiten des pharmakol. Instituts zu Dorpat: herausgegeben von Prof. E. Kobert. II. Heft, pag. 102. 1888.

36a) Werner, Einwirkung der Galle und der gallensauren Salze auf die Nieren. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1888. Bd. 24.

37) Spalitta, Wirkung der Galle auf die Herzbewegung. Moleschott's Unters. zur Naturlehre, XIV, pag. 44. 1892.

38) Grawitz, Klinisch-experiment. Blutuntersuchungen. Zeitschr. f. klin. Med., XXII, pag. 411. 1893.

39) Sorrentino, Azione del taurocolato di soda etc. La medicina contemporanea. 1896, pag. 18. cit.

40) Colasanti, Beitrag zur Chemie der Galle. Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre, XVI, 3, pag. 284. 1897.

41) Lugli, Die Toxicität der Galle vor und nach der Ligatur der Vena portae. Moleschott's Untersuchungen zur Naturlehre, XVI, pag. 295. 1897.

42) Gaglio, Die Milchsäure des Blutes und ihre Ursprungsstätten. Arch. f. Anat. und Phys. Phys. Abth. 1886, pag. 400.

43) Spiro, Beiträge zur Physiologie der Milchsäure. Zeitschrift f. phys. Chemie. Bd. I. pag. 111. 1878.

44) Berlinerblau, Ueber das Vorkommen der Milchsäure im Blute und ihre Entstehung im Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887. Bd. 23. pag. 333.

45) Irasawa, Ueber die Milchsäure im Blut und Harn. Zeitschrift für physiol. Chemie. 1892. Bd. 17, pag. 349.

46) Minkowski, Ueber den Einfluss der Leberexstirpation auf den Stoffwechsel. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1886. Bd. 21, pag. 41.

Derselbe, Ueber die Ursache der Milchsäure-Ausscheidung nach Leberexstirpation. Arch. f. exp. Path. u Pharm. 1893. Bd. 31, pag. 214.

Derselbe, Ueber den Kohlensäure-Gehalt des arteriellen Blutes beim Fieber. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 19, pag. 223.

47) Neumeister, Lehrbuch der physiologischen Chemie. 1897, pag. 660.

48) W. v. Schröder, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1882. Bd. 15, pag. 364. — Ferner: Ebenda. Bd. 19, pag. 373.

49) Salomon, Virchow's Archiv. Bd. XCVII, pag. 149.

50) Pflüger und Bohland, Pflüger's Archiv. Bd. 38, 1886.

51) Neumeister, l. c. pag. 665 u. 667.

52) Hahn, Massen, Nencki, Pawlow. La fistule d'Eck de la veine cave inférieure et de la veine porte et ses conséquences pour l'organisme. Arch. des sciences biologique. Petersbourg, 1892. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1893, Bd. 32. — Ferner: Ebenda, Bd. 37, Nencki, Pawlow u. Zaleski.

53) Ascoli. Ueber die Stellung der Leber im Nucleinstoffwechsel. Pfüger's Archiv. Bd. 72.

54) Wiener, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 40.

55) Spiegelberg, Ein Beitrag zur Lehre von der Eclampsie. Arch. f. Gynaecologie. 1870.

56) Lange, Ueber das Verhalten und die Wirkungen der Ammoniaksalze im thierischen Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1874.

57) Funke, Ueber die Wirkung des Ammoniak auf den thierischen Organismus. Pfüger's Archiv. 1874. Bd. 9, pag. 416.

[58]) Landois, Die Uraemie. Wien. 1891.

[59]) Yourinski, Effets produits par le chlorhydrate d'ammoniaque sur le système nerveux central. Arch. des sciences biol. de St. Petersbourg. 1894. III, 3, pag. 260.

[60]) Binz, Grundzüge der Arzneimittellehre. Berlin. 1894, pag. 67.

[61]) Krainsky, Zur Pathologie der Epilepsie. Allgem. Zeitschr. f. Psychiatrie. 1897.

[62]) Filehne, Ueber einige Wirkungen des Xanthins, des Caffeins und mehrerer mit ihnen verwandten Körper. Arch. f. Anat. u. Physiologie. Physiolog. Abt. 1886.

[63]) Haig, Uric acid in diseases of the nervous system. Brain, XIV, pag. 63. 1891. Ferner die anderen Schriften dieses Autors über den gleichen Gegenstand bis 1894.

[64]) Kuntzen, Ueber Haemoglobininjectionen. Münch. med. Wochenschrift. 1898. No. 3 u. 4.

[65]) v. Starck, Ueber Haemoglobininjectionen. Münch. med. Wochenschrift. 1898. No. 3 u. 4.

[66]) Schurig, Ueber die Schicksale des Haemoglobins im Thierkörper. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1898. Bd. 39.

[67]) Hofmeister, Ueber Bildung des Harnstoffs durch Oxydation. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 37.

[68]) Salaskin, De la transformation des amines acides de la série grasse en urée par le foie des mammifères. Archives des sciences biologiques. T. VI, No. 5. 1899.

[69]) Billroth, Beobachtungsstudien über Wundfieber und accidentelle Wundkrankheiten. Langenbeck's Archiv. Bd. VI, pag. 396.

[70]) Panum, Zur Lehre von der putriden oder septischen Infection. Bibliothek for. Laeger. Bd. 8, Heft 2, pag. 253. — Schmidt's Jahrb. Bd. CI, p. 215.

[71]) Koranyi und Tauszk, Internationale klinische Rundschau. 1890.

[72]) Biedl und Kraus, Ueber eine bisher unbekannte toxische Wirkung der Gallensäuren auf das Centralnervensystem. Centralbl. f. innere Medicin. 1898.

[73]) Prevost et Binet, Rev. méd. de la Suisse Romande. No. 5. 1888.

[74]) Pflaesterer, Ueber die giftigen Wirkungen des Bilirubins. Dissert. Würzburg. 1890.

[75]) Weintraud, Untersuchungen über den Stickstoffumsatz bei Lebercirrhose. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1893.

[76]) Pick, Versuche über functionelle Ausschaltung der Leber bei Säugethieren. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 32.

[77]) Denys et Stubbe, Etude sur l'acholie ou cholémie experimentale. La cellule. 1893, pag. 447. — Centralbl. f. allg. Pathologie. Bd. IV, pag. 102. 1893.

[78]) Ponfick, Experimentelle Beiträge zur Pathologie der Leber. Virchow's Archiv. Bd. CXVIII, CXIX, CXXXVIII, Suppl., pag. 81.

[79]) Damsch und Cramer, Katalepsie bei Icterus. Berliner klin. Wochenschr. 1898.

[80]) Bruns, Ueber die Injection von Giften ins Gehirn. Deutsche med. Wochenschr. 1899. No. 23.

[81]) E. von Leyden, Handbuch der Ernährungstherapie und Diätetik. 1898. Stadelmann, Ernährungstherapie bei Leberkrankheiten. Bd. II, 1, pag. 325.

82) Stadelmann, Der Icterus und seine verschiedenen Formen. 1891.

83) Minkowski, Die Störungen der Leberfunction. Ergebnisse der allg. Path. und path. Anat. v. Lubarsch und Ostertag.

84) von Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 1893.

85) Münzer, Die Erkrankungen der Leber in ihrer Beziehung zum Gesammtorganismus des Menschen. Prager medic. Wochenschrift. 1892.

86) Münzer, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XXXIII.

87) Chassevant et Richet, Compt. rend. d. l. s. d. biol. 1896, 97.

88) Loewi, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1898.

89) Gottlieb, Versuche über Harnstoffbildung in der Leber. Münch. med. Wochenschr. 1895. No. 23.

90) Jacoby, Ueber die Oxydationsfermente der Leber. Virchow's Arch. 1899.

91) Salaskin, Ueber das Ammoniak in physiologischer und pathologischer Hinsicht etc. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 25.

92) Bonani, Verhalten des Urins bei Icterus gravis. Bull. d. R. Accad. med. di Roma. 25, fasc. 1. Maly's Jahresb. 1899, pag. 504.

93) Nencki und Pawlow, Zur Frage über den Ort der Harnstoffbildung bei den Säugethieren. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897.

94) Marfori, Ueber die Ammoniakmengen, welche der Organismus in Harnstoff umzuwandeln vermag. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 33.